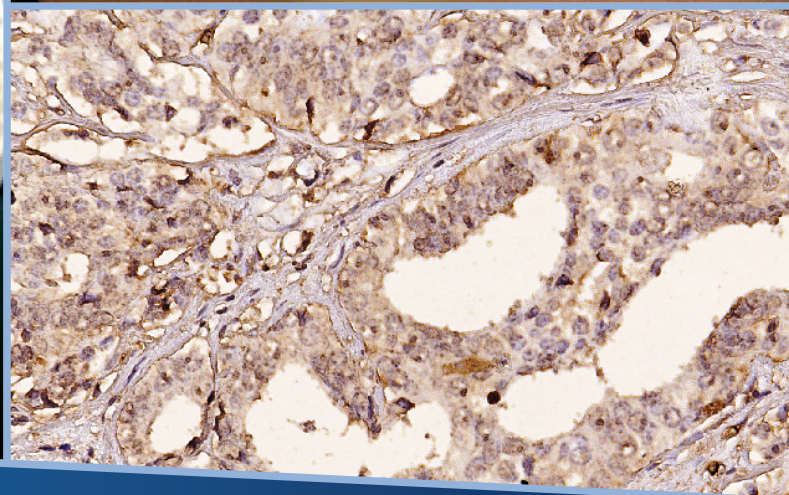


ВЕСТНИК УРОЛОГИИ

UROLOGY HERALD

ВЫПУСК 4 | ТОМ 10 | ДЕКАБРЬ 2022
ISSUE 4 | VOL. 10 | DECEMBER 2022



Многоэтапные операции при стриктурах передней уретры: объективные параметры долгосрочной эффективности и оценки, производимые пациентами

Multi-stage urethroplasty for anterior urethral strictures: objective parameters of long-term efficacy and patient-reported outcomes

Ретроспективный анализ выявляемости рака предстательной железы при выполнении мпМР/УЗ-фьюжн и когнитивной биопсий

Retrospective analysis of prostate cancer detection using mpMR/US-fusion and cognitive biopsy

Разработка нового поколения синтетических имплантов для хирургической коррекции пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи

New-generation synthetic implants for the surgical correction of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: design and testing



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 декабря 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. № ФЧ77-53256 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

December 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. 4



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. Djinovich, 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

И.А. Арбузов, И.В. Феофилов, С.А. Рахимов, В.С. Чернега Интегральный критерий оценки эффективности лечения мочекаменной болезни методом литотрипсии	5–12
С.В. Вовденко, А.О. Морозов, С.Т. Аврамова, Н.С. Александров, Н.В. Жарков, В.В. Козлов, Е.А. Коган, Е.А. Безруков Роль экспрессии переносчика глюкозы первого типа (GLUT1) и карбоновой ангидразы 9 типа (CAIX) тканью аденокарциномы простаты в определении прогноза заболевания и эффективности радикального лечения	13–20
В.П. Глухов, А.В. Ильаш, К.С. Васильев, Н.В. Слюсаренко, Р.С. Исмаилов, В.В. Митусов, Д.В. Сизякин, М.И. Коган Многоэтапные операции при стриктурах передней уретры: объективные параметры долгосрочной эффективности и оценки, производимые пациентами	21–31
Х.С. Ибишев, Ю.Л. Набока, П. А. Крайний, И.А. Гудима, А.Д. Плякин, Я.О. Прокоп, А.В. Ильаш Эффективность рекомбинантного интерферона α -2b у пациентов с хроническим рецидивирующим простатитом, перенесших COVID-19	32–42
А.А. Камалов, Д.А. Охоботов, М.Е. Чалый, М.В. Фролова, И.В. Хуторной, Р.В. Салюков Оценка риска развития автономной дисрефлексии при комплексном уродинамическом исследовании у пациентов после травмы спинного мозга	43–53
М.И. Коган, И.И. Белоусов, В.В. Митусов, С.К. Тохтамышян, Р.С. Исмаилов Влияние техник реконструкции везикоуретрального сегмента при радикальной простатэктомии на функцию удержания мочи: оценка ближайших и отдалённых результатов	54–69
И.Э. Мамаев, Э.М. Алекберов, К.И. Глинин, Г.Ш. Сайпулаев, С.В. Котов Факторы риска реинфекции у пациентов после дренирования верхних мочевых путей по поводу обструктивного пиелонефрита	70–78
Ш.Т. Мухтаров, Ф.Р. Насиров, М.М. Бахадириханов, Н.Д. Уралова, Ф.А. Акилов, Д.Х. Мирхамидов, А.Б. Шомаруфов, Ш.А. Аббосов, С.С. Касимов Оценка эффективности и безопасности эндоскопического лечения облитерации бульбарно-мембранозного отдела уретры	79–87
В.С. Петов, А.К. Базаркин, Е.С. Крупинов, А.О. Морозов, М.С. Тараткин, А.Ф. Абдусаламов, А.В. Амосов, Д.В. Еникеев Ретроспективный анализ выявляемости рака предстательной железы при выполнении мпМР / УЗ-фьюжн и когнитивной биопсий	88–97
Д.С. Плевако, М.С. Князева, Е.И. Сидина, М.В. Беркут, С.А. Рева, С.С. Толмачев, А.С. Артемьева, А.К. Носов, А.В. Малек Влияние таксанов на экспрессию miR-106 и miR-200с клетками рака предстательной железы in vivo и in vitro	98–108
Д.Д. Шкарупа, Р.А. Шахалиев, А.С. Шульгин, Т.С. Филипенко, Н.Д. Кубин, Д.А. Сучков, О.А. Шкарупа Разработка нового поколения синтетических имплантов для хирургической коррекции пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи	109–119

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Н.К. Гаджиев, В.А. Гелиз, А.В. Кутина, И.А. Горгоцкий, А.И. Карпищенко, Д.С. Горелов, И.В. Семенякин, А.Н. Закуцкий, О.В. Кулешов, Д.Д. Шкарупа Кислотно-основное состояние (рН) мочи: механизм регуляции и его роль в метафилактике мочекаменной болезни	120–140
А.А. Камалов, Д.А. Охоботов, О.Ю. Нестерова, А.А. Стригунов, А.С. Тивтиян Андрогенная депривационная терапия и особенности гормонального статуса у мужчин с COVID-19	141–154
С.Ю. Коняшкина, С.А. Рева, С.Б. Петров Лабораторные предикторы ответа на внутривезикулярную БЦЖ-терапию у пациентов с немускулярным раком мочевого пузыря	155–164

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Б.Г. Гулиев, Е.О. Стецки, О.Н. Аллахвердиев Эндоскопически ретроградно контролируемое перкутанное лечение чашечного свища трансплантированной почки	165–170
И.В. Ключа, В.В. Сизонов, И.И. Белоусов, В.В. Визера Контактная уретеролитотрипсия крупного конкремента мочеточника у ребёнка 3-х лет	171–178

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Г. Цзэн, В. Чжун, Д. Маццон, С. Чун, М. Пирл, М. Агравал, Ч.М. Скоффоне, К. Фиори, М.И. Гекче, У. Лам, К. Петкова, К. Сабунку, Н.К. Гаджиев, А. Пьетропаоло, Э. Эмилиани, К. Сарика Клинические рекомендации международного альянса мочекаменной болезни по чрескожной нефролитотомии	179–200
--	---------

ОБЗОРЫ ПУБЛИКАЦИЙ – ТЕКУЩЕЕ МНЕНИЕ

Д.С. Рогозин Мужская фертильность: обзор публикаций апреля – сентября 2022 года	201–210
--	---------

ORIGINAL ARTICLES

<i>I.A. Arbuzov, I.V. Feofilov, S.A. Rakhimov, V.S. Chernega</i> Integral criterion for estimation the effectiveness of lithotripsy-treated urolithiasis	5–12
<i>V.P. Glukhov, A.V. Ilyash, K.S. Vasilev, N.V. Slyusarenko, R.S. Ismailov, V.V. Mitusov, D.V. Szyakin, M.I. Kogan</i> Multi-stage urethroplasty for anterior urethral strictures: objective parameters of long-term efficacy and patient-reported outcomes	13–20
<i>S.V. Vovdenko, A.O. Morozov, S.T. Avraamova, N.S. Alexandrov, N.V. Zharkov, V.V. Kozlov, E.A. Kogan, E.A. Bezrukov</i> The role of glucose transporter type 1 (GLUT1) and carbonic anhydrase IX (CAIX) expression by prostate adenocarcinoma tissue in determining disease prognosis and effectiveness of radical treatment	21–31
<i>Kh.S. Ibishev, Yu.L. Naboka, P.A. Krainiy, I.A. Gudima, A.D. Plyakin, J.O. Prokop, A.V. Ilyash</i> Treatment of post-COVID-19 patients with chronic recurrent prostatitis: efficacy of recombinant interferon α-2b medications	32–42
<i>A.A. Kamalov, D.A. Okhobotov, M.E. Chaly, M.V., I.V. Khutornoy, R.V. Salyukov</i> The risk of developing autonomic dysreflexia during urodynamic testing in patients after spinal cord injury	43–53
<i>M.I. Kogan, I.I. Belousov, V.V. Mitusov, S.K. Tokhtamishyan, R.S. Ismailov</i> Influence of vesicourethral segment reconstruction techniques in radical prostatectomy on urinary continence: evaluation of immediate and long-term outcomes	54–69
<i>I.E. Mamaev, E.M. Alekberov, K.I. Glinin, G.Sh. Saipulaev, S.V. Kotov</i> Risk factors for re-infection in patients after drainage of the upper urinary tract due to obstructive pyelonephritis	70–78
<i>Sh.T. Mukhtarov, F.R. Nasirov, M.M. Bakhadirkhanov, N.D. Uralova, F.A. Akilov, D.Kh. Mirkhamidov, A.B. Shomarufov, Sh.A. Abbosov, S.S. Kasimov</i> Endoscopic treatment for bulbar-membranous urethral obliteration: evaluation of the efficacy and safety	79–87
<i>V.S. Petov, A.K. Bazarkin, E.S. Krupinov, A.O. Morozov, M.S. Taratkin, A.F. Abdusalamov, A.V. Amosov, D.V. Enikeev</i> Retrospective analysis of prostate cancer detection using mpMR/US-fusion and cognitive biopsy	88–97
<i>D.S. Plevako, M.S. Knyazeva, E.I. Sidina, M.V. Berkut, S.A. Reva, S.S. Tolmachev, A.S. Artemyeva, A.K. Nosov, A.V. Malek</i> Effect of taxanes on miR-106 and miR-200 expression in prostate cancer cells in vivo and in vitro	98–108
<i>D.D. Shkarupa, R.A. Shakhaliyev, A.S. Shulgin, T.S. Filipenko, N.D. Kubin, D.A. Suchkov, O.A. Shkarupa</i> New-generation synthetic implants for the surgical correction of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: design and testing	109–119

REVIEW ARTICLES

<i>N.K. Gadzhiev, V.A. Gelig, A.V. Kutina, I.A. Gorgotsky, A.I. Karpishchenko, D.S. Gorelov, I.V. Semenyakin, A.N. Zakutsky, O.V. Kuleshov, D.D. Shkarupa</i> Urinary pH: its regulation and relevance in urolithiasis metaphylaxis	120–140
<i>A.A. Kamalov, D.A. Ohobotov, O.Yu. Nesterova, A.A. Strigunov, A.S. Tivtikyan</i> Androgen deprivation therapy and hormonal status in men with COVID-19	141–154
<i>S.Yu. Konyashkina, S.A. Reva, S.B. Petrov</i> Laboratory predictors to intravesical BCG therapy response in patients with non-muscle invasive bladder cancer	155–164

CLINICAL CASES

<i>B.G. Guliev, E.O. Stetsik, O.N. Allakhverdiev</i> Retrograde endoscopic-assisted percutaneous treatment of transplanted kidney calyceal fistula	165–170
<i>I.V. Klyuka, V.V. Sizonov, I.I. Belousov, V.V. Vigera</i> Contact ureterolithotripsy of a giant ureteral stone in a 3-year-old child	171–178

CLINICAL GUIDELINES

<i>G. Zeng, W. Zhong, D. Mazzon, S. Choong, M. Pearle, M. Agrawal, C.M. Scoffone, K. Fiori, M.I. Gökce, W. Lam, K. Petkova, K. Sabunku, N.K. Gadzhiev, A. Pietropaolo, E. Emiliani, K. Sarica</i> International alliance of Urolithiasis (IAU) guideline on percutaneous nephrolithotomy	179–200
--	---------

CURRENT STATE-OF-THE-ART

<i>D.S. Rogozin</i> Male fertility: a summary overview of the publications April – September 2022	201–210
---	---------



Интегральный критерий оценки эффективности лечения мочекаменной болезни методом литотрипсии

© Игорь А. Арбузов¹, Игорь В. Феофилов², Сарварбек А. Рахимов¹, Виктор С. Чернега³

¹ ГБУЗ г. Севастополя «Севастопольская городская больница №9»

299018, Россия, г. Севастополь, ул. Мира, д. 5

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52

³ ФГАУ ВО «Севастопольский государственный университет»

299053, Россия, г. Севастополь, ул. Университетская, д. 33

Аннотация

Введение. Для оценки качества лечения мочекаменной болезни (МКБ) методом литотрипсии используются различные критерии, основным из которых является коэффициент полного освобождения от камней — stone free rate (SFR). Наряду с этим показателем при сравнении способов литотрипсии учитывается риск возникновения осложнений, длительность литотрипсии, величина ретропульсии, продолжительность времени нахождения больного в стационаре и другие. Однако каждый из этих критериев оценивает только одну из сторон процесса лечения МКБ методом литотрипсии. Актуальной задачей является разработка интегрального критерия эффективности лечения МКБ, учитывающего не только качество выполненной операции, но и ряд других факторов, которые влияют на качество жизни пациентов, а также финансовые затраты на лечение больного МКБ.

Цель исследования. Разработать универсальный интегральный критерий эффективности лечения мочекаменной болезни методом литотрипсии.

Материалы и методы. Для определения факторов, влияющих на конечную эффективность литотрипсии, использовали метод экспертных оценок. Опрос экспертов осуществляли методом анкетирования. Для построения интегрального критерия эффективности применяли математические методы теории исследования операций и теории важности критериев.

Результаты. Предложено в качестве интегрального критерия эффективности лечения МКБ методом литотрипсии использовать взвешенную сумму факторов, определённых в процессе проведения экспертных оценок. В качестве факторов использованы коэффициент SFR, средняя длительность операции, наличие осложнений и среднее количество койко-дней нахождения больного в стационаре. Весовые коэффициенты учёта степени влияния перечисленных факторов соответственно равны $w_1 = 0,436$; $w_2 = 0,143$; $w_3 = 0,240$; $w_4 = 0,181$.

Заключение. Предложенный интегральный показатель может найти применение в урологической практике, так как он позволяет учитывать не только относительную долю больных, у которых после выполнения литотрипсии не осталось камней, но и вероятность возникновения осложнений, а также количество койко-дней пребывания больного в стационаре, сказывающихся на стоимости лечения и качестве жизни больного.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; литотрипсия; эффективность; интегральный критерий

Аббревиатуры: мочекаменная болезнь (МКБ); коэффициент полного освобождения от камней — stone free rate (SFR); лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** И.А. Арбузов — обзор литературы, анализ критериев, анализ экспертных оценок, формализация факторов; И.В. Феофилов — концепция исследования, научное руководство, научное редактирование; С.А. Рахимов — обзор литературы, анализ критериев, анализ экспертных оценок; В.С. Чернега — разработка критерия, статистическая обработка данных, софтверная поддержка, написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Виктор Степанович Чернега; e-mail: v_chernega@rambler.ru

Поступила в редакцию: 10.10.2022. **Принята к публикации:** 13.12.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Арбузов И.А., Феофилов И.В., Рахимов С.А., Чернега В.С. Интегральный критерий оценки эффективности лечения мочекаменной болезни методом литотрипсии. Вестник урологии. 2022;10(4):05-12. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-05-12.

Integral criterion for estimation the effectiveness of lithotripsy-treated urolithiasis

© Igor A. Arbuzov¹, Igor V. Feofilov², Sarvar A. Rakhimov¹, Viktor S. Chernega³

¹ Sevastopol City Hospital No. 9

5 Mira St., 299018, Sevastopol, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University

52 Krasny Ave, 630091, Novosibirsk, Russian Federation

³ Sevastopol State University

33 University St., 299053, Sevastopol, Russian Federation

Abstract

Introduction. Various criteria are used to assess the quality of lithotripsy-treated urolithiasis, the main of which is the stone free rate (SFR). Along with this criteria, the risk of complications, the duration of lithotripsy, the amount of retropulsion, the length of hospital bed-days and others are also considered when comparing lithotripsy methods. However, each of these criteria evaluates only one side of lithotripsy-treated urolithiasis.

Objective. To develop a universal integral criterion for the effectiveness of urolithiasis treatment using lithotripsy.

Materials and methods. The method of expert assessments was used to determine the factors affecting the overall effectiveness of lithotripsy. Expert survey was carried out using the questionnaire method. Mathematical methods of the operations research theory and the criteria importance theory were used to construct an integral efficiency criterion.

Results. It is suggested that a weighted sum of factors determined in the process of conducting expert assessments be used as an integral criterion for the effectiveness of lithotripsy-treated urolithiasis. Factors are SFR coefficient, average surgery length, complications and average hospital bed-day. The weight factors to consider the degree of influence of these factors are $w_1 = 0.436$; $w_2 = 0.143$; $w_3 = 0.240$; $w_4 = 0.181$, respectively

Conclusion. The proposed integral indicator can find wide application in urological practice, since it allows considering not only the relative proportion of patients who do not have stones after lithotripsy, but also the probability of complications, as well as the length of hospital bed-days, which affect the treatment cost and the patient's quality of life.

Keywords: urolithiasis; lithotripsy; efficiency; integral criterion

Abbreviations: urolithiasis (UL); stone free rate (SFR); hospital (HSP)

Financing. The study was not funded. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests. **Authors' contribution.** I.A. Arbuzov — literature review, analysis of criteria, analysis of expert assessments, formalization of factors; I.V. Feofilov — research concept, supervision, scientific editing; S.A. Rakhimov — literature review, analysis of criteria, analysis of expert assessments; V.S. Chernega — criterion development, statistical data processing, software support, drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Viktor Stepanovich Chernega; e-mail: v_chernega@rambler.ru

Received: 10/10/2022. **Accepted:** 12/13/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Arbuzov I.A., Feofilov I.V., Rakhimov S.A., Chernega V.S. Integral criterion for estimation the effectiveness of lithotripsy-treated urolithiasis. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):05-12. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-05-12.

Введение

Несмотря на то, что понятие эффективности литотрипсии используется в научных публикациях достаточно широко, чёткое определение этого понятия отсутствует. Большинство урологов оценивает в настоящее время эффективность литотрипсии относительной величиной $Esfr$, выраженной в процентах, определяемой как количество операций $Nsfr$, при которых осуществляется полное удаление камней и их фрагментов, по отношению к общему количеству операций $Nsum$ [1 – 4].

$$Esfr = \left(\frac{Nsfr}{Nsum} \right) \times 100\% \quad (1)$$

В зарубежной литературе этот критерий носит название 'stone free rate' (SFR) [5, 6]. На практике коэффициент эффективности $Esfr$ колеблется в диапазоне 40,0 – 95,0% [7].

Используемый в настоящее время коэффициент эффективности не учитывает вероятности возникновения послеоперационных осложнений, а также финансовые затраты лечебного учреждения на проведение высокотехнологических операций

литотрипсии. Некоторые учёные включают в понятие эффективности литотрипсии среднее время, затраченное на дробление камня, относительное количество постоперационных осложнений и среднюю продолжительность нахождения больного в стационаре после литотрипсии [8 – 11]. Многие авторы количество и вид интра- и постоперационных осложнений относят к понятию «безопасность литотрипсии» [1, 3, 12]. Поэтому актуальным является формирование такого показателя эффективности лечения мочекаменной болезни (МКБ) методом литотрипсии, который учитывает влияние указанных факторов.

Цель исследования: разработать обобщённый интегральный показатель, учитывающий не только качество выполненной операции, но и ряд других факторов, которые влияют на качество жизни пациентов, а также финансовые затраты на лечение пациентов с мочекаменной болезнью.

Материалы и методы

В процессе проведённых исследований были проанализированы научные публикации в отечественных и зарубежных специализированных изданиях с 2010 по 2021 год включительно, относящиеся к области эффективности литотрипсии вообще, и к лазерной литотрипсии, в частности.

Для определения факторов, влияющих на суммарную эффективность литотрипсии, использовали метод экспертных оценок. Опрос экспертов осуществляли путём анкетирования. В состав экспертов входили учёные-урологи медицинских университетов, являющиеся авторами научных статей по различным видам литотрипсии, опытные практикующие урологи государственных медицинских центров и лечебных учреждений высшей и первой категорий квалификации, имеющие многолетний опыт проведения операций, организаторы лечебного процесса в условиях стационара. При этом использовали индивидуальную форму опроса экспертов, максимально учитывающая способности и знания каждого специалиста. Опрос проводили в письменной форме путём заполнения анкеты. Экспертам предлагали оценить по столбальной шкале вклад в итоговый показатель эффективности следующих факторов: относительная доля больных с полным удалением конкрементов (SFR),

длительность операции, относительная доля операционных осложнений, количество койко-дней нахождения больного в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ). На основании выставленных оценок влияющим факторам вычисляли усреднённые весовые коэффициенты каждого из факторов.

Интегральный критерий качества формировали с учётом положений математических методов исследования операций и теории важности критериев.

Результаты

Эффективность лечения МКБ зависит от ряда разнородных факторов, что делает невозможным получить математическое выражение для интегрального критерия эффективности. В технических науках для оценки эффективности систем, на величину которой оказывают влияние разнородные факторы, используют метод взвешенных оценок [13]. Согласно этому критерию, интегральный (суммарный) показатель эффективности процесса или системы представляется как взвешенная сумма факторов, оказывающих существенное влияние на эффективность. Исходя из этих позиций, численное значение суммарного критерия эффективности лечения МКБ можно оценить по формуле:

$$\text{МКБэфф.леч.} = \sum [\Phi(i) \times \text{BEC } \Phi(i)] \quad (2)^*$$

$$UL_{treat. eff.} = \sum [F(i) \times FWEIGHT(i)] \quad (2)^{**}$$

* где $\Phi(i)$ — i -й фактор, влияющий на общую эффективность процесса лечения мочекаменной болезни; $i = 1, 2, 3, \dots, N$ — количество учитываемых факторов

** *i.e. $F(i)$ — i th factor affecting the overall effectiveness of urolithiasis treatment process; $i = 1, 2, 3, \dots, N$ — the number of considering factors*

Весовой коэффициент — это числовой коэффициент, отражающий значимость, относительную важность, «вес» отдельного фактора по сравнению с другими, влияющими на общий показатель. В принципе весовые коэффициенты могут принимать как положительные, так и отрицательные произвольные значения. Однако чаще всего весовые коэффициенты представляются в процентах либо положительными числами в диапазоне от 0 до 1 (или от 0 до 100)

причём так, что сумма коэффициентов будет равна 1 (100) или 100%.

Факторы, влияющие на показатель интегральной эффективности литотрипсии, а также весовые коэффициенты на практике определяются узкими специалистами (экспертами), работающими в области, на которую распространяется предлагаемый интегральный критерий эффективности. В нашем случае это урологи научно-исследовательских медицинских центров и ЛПУ, выполняющие операции различными способами литотрипсии, а также медработники, относящиеся к управленческому персоналу лечебного заведения, в задачи которых входит организация лечебного процесса в ЛПУ таким образом, чтобы обеспечить наибольшую эффективность использования операционных помещений, дорогостоящего высокотехнологического оборудования и коечного фонда.

На основании собственного опыта авторов и в результате опроса экспертов предварительно выделены следующие факторы, оказывающие влияние на общий интегральный показатель лечения МКБ:

Фактор Ф (1) — относительная доля больных с полным удалением конкрементов (SFR);

Фактор Ф (2) — средняя длительность операции;

Фактор Ф (3) — наличие интра- и/или послеоперационных осложнений;

Фактор Ф (4) — среднее количество койко-дней нахождения больного в ЛПУ.

По степени влияния на интегральный показатель лечения МКБ эти факторы существенно различаются. Так, увеличение фактора Ф (1) приводит к росту интегрального показателя, а факторы Ф (2) – Ф (4) оказывают обратное влияние, то есть с ростом фактора общая эффективность лечения МКБ уменьшается. Графически это изображено на рисунке.

В связи с тем, что все факторы являются весьма разнородными, то для использования их в интегральном показателе эффективности они должны быть приведены к единой шкале, то есть нормированы.

Фактор Ф (2) в нормированном виде может быть представлен как разница между среднестатистической длительностью операции литотрипсии определённым типом литотриптера для данного ЛПУ и фактическим временем длительности операции, делённую на среднестатистическую длительность:

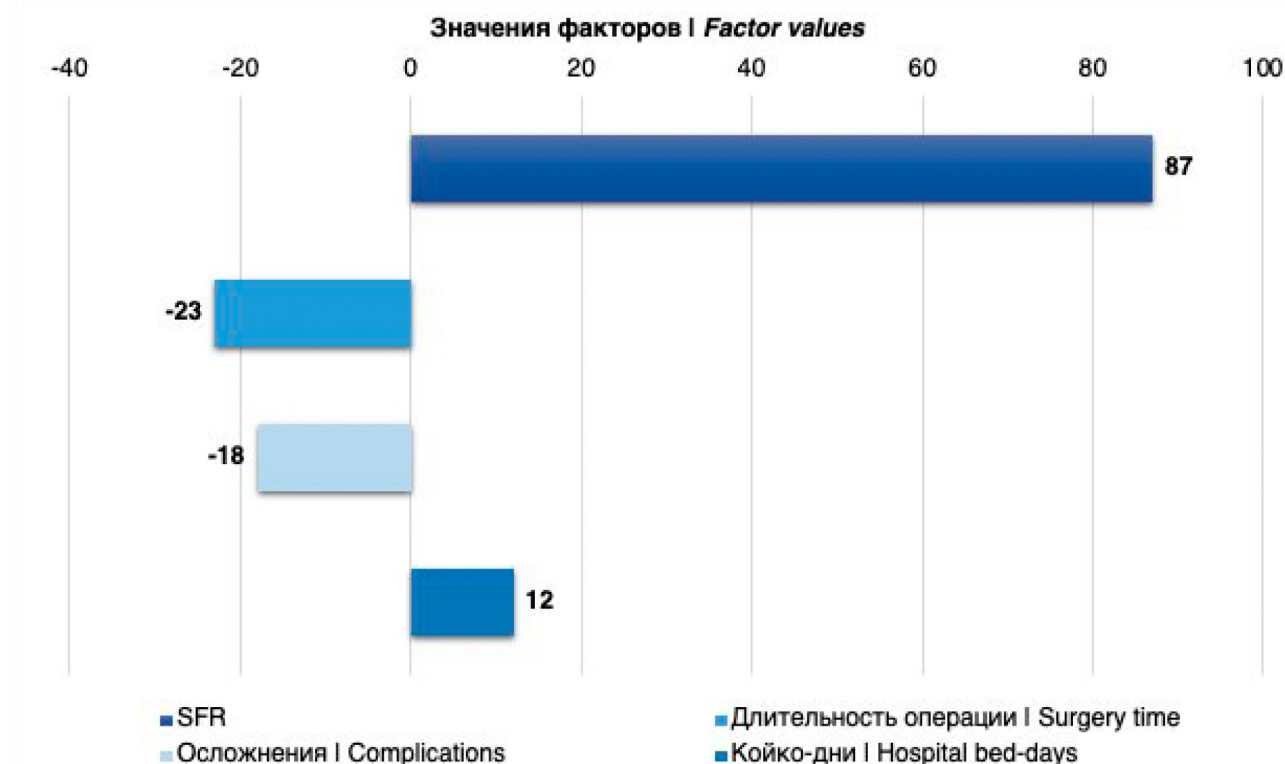


Рисунок. Графическое представление влияющих факторов
Figure. Graphical representation of influence factors values

$$\Phi(2) = \frac{\text{Топер.средн.} - \text{Топер.факт.}}{\text{Топер.средн.}} \times 100\% \quad (3)^*$$

$$F(2) = \frac{T_{\text{surg.avg.}} - T_{\text{surg.act.}}}{T_{\text{surg.avg.}}} \times 100\% \quad (3)^{**}$$

* где $\Phi(2)$ — фактор средней длительности операции; Топер.средн. — средняя длительность операции; Топер.факт. — фактическая длительность операции

** i.e. $F(2)$ — average surgery time factor; $T_{\text{surg.avg.}}$ — average surgery time; $T_{\text{surg.act.}}$ — actual surgery time

Как видно из выражения, если фактическая длительность операции окажется меньше средней, то $\Phi(2)$ будет положительным числом и тем самым способствовать повышению показателя интегральной эффективности. Если же фактическая длительность операции превысит среднее значение по отделению, то $\Phi(2)$ примет отрицательное значение и понизит интегральный показатель.

Фактор $\Phi(3)$ в нормированном виде может быть представлен как разница между единицей и удвоенным значением коэффициента осложнений. Математически это можно выразить следующей формулой:

$$\Phi(3) = (1 - 2 \times CF_{\text{осложн.}}) \times 100\% \quad (4)^*$$

$$F(3) = (1 - 2 \times CF_{\text{ccs.}}) \times 100\% \quad (4)^{**}$$

* где $\Phi(3)$ — фактор интра- и/или постоперационных осложнений; $CF_{\text{осложн.}}$ — коэффициент осложнений

** i.e. $F(3)$ — intra- and/or postoperative complications factor; CF_{ccs} — complication rate

Коэффициент осложнений зависит от степени (класса) осложнения по шкале Clavien-Dindo [14, 15] и может принимать значения от 0 до 1. Авторы предлагают нелинейную шкалу коэффициента осложнения: коэффициент равен 0 при отсутствии осложнений; 0,2 — при осложнениях 1-й степени; 0,5 — при осложнениях 2-й степени; 0,75 — при осложнениях степени 3а; 0,8 — при осложнениях степени 3б; 0,9 — при осложнениях 4-й степени и 1 — при летальном исходе.

$$\text{МКБэфф.леч.} = [0,436 \times \Phi_1 + 0,143 \times \Phi_2 + 0,240 \times \Phi_3 + 0,181 \times \Phi_4]\% \quad (6)^*$$

$$UL_{\text{treat. eff.}} = [0,436 \times F_1 + 0,143 \times F_2 + 0,240 \times F_3 + 0,181 \times F_4] \% \quad (6)^{**}$$

* где МКБэфф.леч. — эффективность лечения мочекаменной болезни

** i.e. $UL_{\text{treat. eff.}}$ — efficacy in the treatment of urolithiasis

Число 2 перед коэффициентом осложнений взято для того, чтобы при отсутствии осложнений ($KO = 0$), фактор $\Phi(3)$ был равен 100% и прибавлялся со своим весовым коэффициентом к интегральному показателю эффективности, а при наличии осложнения 5-й степени ($KO = 1$), фактор $\Phi(3)$ равнялся минус 100%, то есть вычитался со своим весовым коэффициентом из общего показателя эффективности.

Фактор $\Phi(4)$ в нормированном виде может быть представлен как разница между средним количеством койко-дней после литотрипсии и фактическим (действительным) значением затраченных койко-дней на лечение больного, делённая на среднее количество койко-дней. При таком определении этого фактора, если реальное количество койко-дней будет меньше среднего, то фактор $\Phi(4)$ будет повышать интегральную интенсивность, в противном случае — снижать. Математически это можно выразить следующей формулой:

$$\Phi(4) = \frac{N_{\text{сред.кд}} - N_{\text{факт.кд}}}{N_{\text{сред.кд}}} \times 100\% \quad (5)^*$$

$$F(4) = \frac{N_{\text{avg.bd}} - N_{\text{act.bd}}}{N_{\text{avg.bd}}} \times 100\% \quad (5)^{**}$$

* где $\Phi(4)$ — фактор среднего количества койко-дней нахождения больного в ЛПУ; $N_{\text{сред.кд}}$ — среднестатистическое количество койко-дней пребывания больного при лечении мочекаменной болезни в стационаре; $N_{\text{факт.кд}}$ — фактическое количество койко-дней пребывания больного в стационаре

** i.e. $F(4)$ — average hospital bed-days factor, $N_{\text{avg.bd}}$ — average hospital bed-days during treatment of urolithiasis; $N_{\text{act.bd}}$ — actual hospital bed-days during treatment of urolithiasis

При определении весовых коэффициентов использовались ответы 32-х экспертов.

В результате обработки экспертных оценок получены следующие значения весовых коэффициентов:

$$w_1 = 0,436; w_2 = 0,143; w_3 = 0,240; w_4 = 0,181.$$

Таким образом, выражение (2) для вычисления коэффициента итоговой эффективности лечения МКБ способом литотрипсии принимает вид (6):

Обсуждение

Проблема оценки эффективности лечения МКБ на фоне постоянно растущего количества заболеваний, увеличения затрат на лечение больных, сохранения качества жизни пациентов становится всё актуальнее. Оценка коэффициента SFR является важным показателем качества проведенной литотрипсии, однако она отражает лишь одну из сторон процесса лечения МКБ. Авторами предложено при оценке суммарной эффективности лечения МКБ кроме показателя SFR использовать ряд факторов, в частности длительность операции, наличие интра- и постоперационных осложнений, а также количество дней пребывания больного в стационаре после проведенной операции.

Полученные результаты показали, что наиболее существенным фактором, оказывающим влияние на показатель суммарной эффективности, является степень удаления фрагментов камней при литотрипсии (коэффициент SFR). На втором месте по степени влияния является наличие интра- и постоперационных осложнений. Второй и четвертый факторы оказывают меньшее влияние на интегральный показатель. Это вероятно связано с корреляцией этих показателей с первым и третьим факторами. Степень корреляции этих факторов предполагается выяснить в последующих исследованиях.

Как видно из полученных результатов, интегральная эффективность в значительной степени зависит от среднестатистических показателей длительности операции и количества койко-дней в конкретном ЛПУ. Поэтому при сравнении эффективности лечения МКБ методом литотрипсии необходимо сравнивать эффективность лечебных заведений одной категории, а при расчётах следует использовать среднестатистические данные, характерные для урологической практики таких ЛПУ в целом по региону или стране.

Рассмотрим примеры определения по формуле (6) величины коэффициента интегральной эффективности после проведения больному литотрипсии в стационаре.

Клинический пример. Больной А, 68 лет, мужского пола, поступил в урологическое отделение с диагнозом МКБ: камень размером 1,4 см, расположенный в верхней трети левого мочеточника. Больному была

выполнена трансуретральная гольмиевая литотрипсия, при которой полностью удалены все фрагменты камня диаметром больше 1,5 мм, то есть SFR = 100%. Длительность операции составила 36 минут при средней длительности литотрипсии по отделению 42,6 минуты. Послеоперационных осложнений не наблюдалось. Больной находился на излечении в отделении после операции 3 дня. Среднее количество койко-дней в данном урологическом отделении равнялось $5,4 \pm 2,2$.

Нормированные значения факторов, рассчитанные по формулам, принимают следующие значения: ФАКТОР (1) = 100%; ФАКТОР (2) = 15,5%; ФАКТОР (3) = 100%, ФАКТОР (4) = 44,4%.

Показатель интегральной эффективности лечения МКБ методом гольмиевой литотрипсии при этих значениях факторов составил:

$$\text{МКБэфф.леч.} = 0,436 \times 100 + 0,143 \times 15,5 + 0,24 \times 100 + 0,181 \times 44,4 = 77,8\%.$$

При увеличении длительности операции до 48 минут и при возникновении осложнений 2-й степени при выполнении литотрипсии, а также при увеличении в связи этим длительности нахождения больного на излечении до 6 дней, факторы 2 и 4 становятся отрицательными, а интегральный показатель эффективности лечения МКБ заметно снижается и принимает следующее значение:

$$\text{МКБэфф.леч.} = 0,436 \times 100 - 0,143 \times 12,7 - 0,181 \times 11,1 = 39,8\%.$$

Рассмотрим гипотетический случай, при котором величина SFR = 100%, осложнения отсутствуют, фактическая длительность операции и длительность пребывания пациента в стационаре равны среднестатистическим данным по больнице. Показатель интегральной эффективности принимает значение:

$$\text{МКБэфф.леч.} = 0,436 \times 100 + 0,143 \times 0 + 0,24 \times 100 + 0,181 \times 0 = 67,6\%.$$

Если же при прочих равных условиях после выполнения литотрипсии возникли осложнения первой степени, а длительность пребывания больного увеличилась по сравнению со среднестатистическим на 1 день, то коэффициент интегральной эффективности уменьшится и составит величину:

$$\text{МКБэфф.леч.} = 0,436 \times 100 + 0,143 \times 0 + 0,24 \times 60 - 0,181 \times 18,5 = 54,6\%.$$

Отклонение показателей эффективности от среднестатистических в худшую сторону ещё больше снизит коэффициент интегральной эффективности. Следовательно, можно предполагать, что уменьшение коэффициента интегральной эффективности лечения МКБ ниже 50.0% может служить сигналом для анализа причин снижения эффективности и выработки рекомендаций для её повышения в последующих операциях.

Ограничения исследования. Авторы полагают, что в процессе дальнейших исследований количество факторов и весовые коэффициенты могут изменяться. В частности, планируется провести исследования степени влияния на интегральную эффективность квалификации хирургов, показателей предоперационного обследования (локализация камня и его физико-химические свойства) и других.

Заключение

Обобщённый интегральный показатель оценки эффективности лечения мочекаменной болезни учитывает с весовыми коэффициентами эффективность собственно процедуры литотрипсии stone free rate,

среднюю длительность операции, наличие интра- и послеоперационных осложнений, а также среднее количество койко-дней нахождения больного в отделении. В процессе исследований получены численные значения весовых коэффициентов влияния указанных факторов на оценку обобщённой интегральной эффективности лечения мочекаменной болезни.

Предложенный интегральный показатель может найти применение в урологической практике, так как он позволяет учитывать не только относительную долю больных, у которых после выполнения литотрипсии не осталось камней за исключением мелких фрагментов с максимальным диаметром 1,5 мм, но и вероятность возникновения послеоперационных осложнений, а также количество койко-дней пребывания больного в отделении, сказывающихся на стоимости лечения и качестве жизни больного. С помощью такого показателя можно учитывать и сравнивать не только качество работы хирургов, но и всего медперсонала урологического отделения в целом, а также планировать мероприятия по повышению эффективности работы урологического стационара.

Список литературы | References

1. Афонин В.Я., Гудков А.В., Бощенко В.С., Арсеньев А.В. Эффективность и безопасность эндоскопической контактной электроимпульсной литотрипсии у больных мочекаменной болезнью. *Сибирский медицинский журнал*. 2009;24(1):117-124.
Afonin V.Ya., Gudkov A.V., Boschenko V.S., Arsenyev A.V. Efficacy and safety of endoscopic contact electropulse lithotripsy in urolithic disease. *The Siberian Medical Journal*. 2009;24(1):117-124. (In Russ.)
EDN: KZIFER
2. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Газимиев М.А., Беженар В.А., Акопьян Г.Н., Шпот Е.В., Аксенов А.В. Сравнительная клиническая эффективность дистанционной и контактной литотрипсии у больных МКБ. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011;6(2):36-39.
Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Rudenko V.I., Gazimiev M.A., Bezhenar B.A., Akopyan G.N., Shpot E.V., Aksenov A.V. Comparative clinical efficacy of remote and contact lithotripsy in patients with urolithiasis. *Bashkortostan Medical Journal*. Scientific Publication. 2011;6(2):36-39. (In Russ.)
EDN: NTKGZV
3. Коган М.И., Белоусов И.И., Яссине А.М. Эффективность контактной уретеролитотрипсии в лечении крупных камней проксимального отдела мочеточника. *Вестник урологии*. 2019;7(1):12-25.
Kogan M.I., Belousov I.I., Yassine A.M. Efficiency of contact ureterolithotripsy in treatment of proximal ureteral large stones. *Urology Herald*. 2019;7(1):12-25. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-1-12-25>
4. Uygun I, Okur MH, Aydogdu B, Arayici Y, Isler B, Otcu S. Efficacy and safety of endoscopic laser lithotripsy for urinary stone treatment in children. *Urol Res*. 2012;40(6):751-5.
<https://doi.org/10.1007/s00240-012-0495-x>
5. Ali AI, Abdel-Karim AM, Abd El Latif AA, Eldakhakhny A, Galal EM, Anwar AZ, El-Hawy MM, Fathelbab TKH, Elbadry MS, Elsharkawy MS, Tawfik ER. Stone-free rate after semirigid ureteroscopy with holmium laser lithotripsy versus laparoscopic ureterolithotomy for upper ureteral calculi: a multicenter study. *African Journal of Urology*. 2019;25:8.
<https://doi.org/10.1186/s12301-019-0003-4>
6. Yang J, Tao RZ, Lu P, Chen MX, Huang XK, Chen KL, Huang YH, He XR, Wan LD, Wang J, Tang X, Zhang W. Efficacy analysis of self-help position therapy after holmium laser lithotripsy via flexible ureteroscopy. *BMC Urol*. 2018;18(1):33.
<https://doi.org/10.1186/s12894-018-0348-1>
7. Мартов А.Г., Гордиенко А.Ю., Москаленко С.А., Пенюкова И.В. Дистанционная и контактная уретеролитотрипсия в лечении крупных камней верхней трети мочеточника. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013;2:82-85.
Martov A.G., Gordienko A.Yu., Moskalenko S.A., Penyukova I.V. Extracorporeal and contact ureterolithotripsy in the treatment of big stones in upper third of the ureter. *Experimental and clinical urology*. 2013;2:82-85. (In Russ.)
EDN: OSSZJY

8. Гудков А.В., Бощенко В.С. Эффективность ретроградной контактной электроимпульсной литотрипсии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011;6(2):242-244. Gudkov A.V., Boschenko V.S. Efficacy of retrograde contact electropulse lithotripsy. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2011;6(2):242-244. (In Russ.) EDN: [NTKHZP](#)
9. Дзеранов Н.К., Руденко В.И., Беженар В.А. Сравнительная клиническая эффективность дистанционной и контактной уретеролитотрипсии у больных мочекаменной болезнью. *Фарматека*. 2013;3:38-42. Dzeranov N.K., Rudenko V.I., Bezhenar V.A. Comparative clinical effectiveness of extracorporeal shock wave lithotripsy and the contact ureterolithotripsy in patients with urolithiasis. *Farmateka*. 2013;3:38-42. (In Russ.) EDN: [PXVZR](#)
10. Платонова Д.В., Замятина В.А., Дымов А.М., Коваленко А.А., Винаров А.З., Минаев В.П. Лазерная литотрипсия. *Урология*. 2015;(6):116-121. Platonova D.V., Zamyatina V.A., Dymov A.M., Kovalenko A.A., Vinarov A.Z., Minaev V.P. Laser lithotripsy. *Urologiya*. 2015;(6):116-121. (In Russ.) EDN: [TAZXXH](#)
11. Чернега В.С., Тлуховская-Степаненко Н.П., Еременко А.Н., Еременко С.Н. Оценка скорости фрагментации мочевого камня при контактной литотрипсии гольмиевым лазером. *Урология*. 2018;5:69-73. Chernega V.S., Tlukhovskaya-Stepanenko N.P., Eremenko A.N., Eremenko S.N. Assessment of the rate of fragmentation of urinary stones in contact lithotripsy with a holmium laser. *Urologiya*. 2018;5:69-73. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2018.5.69-72>
12. Fan S, Gong B, Hao Z, Zhang L, Zhou J, Zhang Y, Liang C. Risk factors of infectious complications following flexible ureteroscopy with a holmium laser: a retrospective study. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11252-9. PMID: [26379932](#) PMCID: [PMC4565315](#)
13. Подиновский В.В., Потапов М.А. Метод взвешенной суммы критериев в анализе многокритериальных решений: pro et contra. *Бизнесинформатика*. 2013;3(25):41-48. Podinovskiy V.V., Potapov M.A. Weighted sum method in the analysis of multicriterial decisions: pro et contra. *Businessinformatica*. 2013;3(25):41-48. (In Russ.) EDN: [RBWNYH](#)
14. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Roupêr M, Truss M; European Association of Urology Guidelines Panel. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Eur Urol*. 2012;61(2):341-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.033>
15. Öğreden E, Oğuz U, Demirelli E, Benli E, Sancak EB, Gülpınar MT, Akbaş A, Reşorlu B, Ayyıldız A, Yalçın O. Categorization of ureteroscopy complications and investigation of associated factors by using the modified Clavien classification system. *Turk J Med Sci*. 2016;46(3):686-94. <https://doi.org/10.3906/sag-1503-9>

Сведения об авторах | Information about the authors

Игорь Анатольевич Арбузов — заведующий урологическим отделением ГБУЗ С «Севастопольская городская больница №9»
г. Севастополь, Россия

Igor A. Arbuzov — M.D.; Head, Urology Division, Sevastopol City Hospital No. 9.
Sevastopol, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6652-0231>
arbuzov-007@mail.ru

Игорь Викторович Феофилов — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
г. Новосибирск, Россия

Igor V. Feofilov — M.D., Dr.Sc.(Med), Full. Prof.; Head, Department of Urology, Novosibirsk State Medical University
Novosibirsk, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8938-2479>
fil_urolog@mail.ru

Сарварбек Анваржанович Рахимов — врач-уролог урологического отделения ГБУЗ С «Севастопольская городская больница №9»
г. Севастополь, Россия

Sarvar A. Rakhimov — M.D.; Urologist, Urology Division, Sevastopol City Hospital No. 9.
Sevastopol, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7695-3957>
sarvarbek-med@mail.ru

Виктор Степанович Чернега — кандидат технических наук; доцент кафедры «Информационные системы» ФГАОУ ВО «СевГУ»
г. Севастополь, Россия

Viktor S. Chernega — Cand.Sc.(Tech); Assoc.Prof., Department of Information Systems, Sevastopol State University
Sevastopol, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5054-0396>
v_chernega@rambler.ru



Роль экспрессии переносчика глюкозы первого типа (GLUT1) и карбоновой ангидразы 9 типа (CAIX) тканью аденокарциномы простаты в определении прогноза заболевания и эффективности радикального лечения

© Станислав В. Вовденко, Андрей О. Морозов, София Т. Авраамова,
Николай С. Александров, Николай В. Жарков, Василий В. Козлов,
Евгения А. Коган, Евгений А. Безруков

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

Аннотация

Введение. Сегодня вследствие недостаточной диагностической точности имеющихся инструментов определения клинически значимых форм рака простаты является актуальным поиск новых показателей, позволяющих спрогнозировать течение заболевания и эффективность радикального лечения. Учитывая характерную для многих высокозлокачественных опухолей способность к повышенному потреблению глюкозы, активному росту и развитию в условиях гипоксии, перспективной представляется оценка уровня экспрессии переносчика глюкозы 1 типа (GLUT1) и карбоновой ангидразы 9 типа (CAIX) в клетках аденокарциномы простаты различной степени злокачественности.

Цель исследования. Определить степень экспрессии CAIX и GLUT1 клетками аденокарциномы простаты различной степени злокачественности для оценки прогноза заболевания и эффективности радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. Проведено иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала пациентов после радикальной простатэктомии с определением экспрессии GLUT1 и CAIX опухолевыми клетками. Определён факт наличия или отсутствия биохимического рецидива заболевания в течение года после операции. Определён уровень корреляции между степенью экспрессии данных маркеров, фактом наличия биохимического рецидива и рядом других клинических параметров.

Результаты. Степень экспрессии GLUT1 статистически значимо прямо коррелировала со степенью злокачественности ISUP 4 и ISUP 5 ($r = 0,457$, $p < 0,0001$), уровнем простат-специфического антигена (ПСА) ($r = 0,378$, $p < 0,0001$), стадией заболевания pT3b ($r = 0,380$, $p < 0,0001$), экстракапсулярным распространением опухоли ($r = 0,355$, $p = 0,001$), а также обратно коррелировала со степенью злокачественности ISUP 1 ($r = -0,274$, $p = 0,009$). Иммуноэкспрессия CAIX наблюдалась лишь в 10,0% образцов и обладала низкой выраженностью ($< 20\%$ клеток).

Заключение. Повышенная иммуноэкспрессия переносчика глюкозы 1 типа (GLUT1) клетками аденокарциномы простаты среди пациентов после радикальной простатэктомии ассоциирована с высокой степенью злокачественности (ISUP 4 и 5), стадией заболевания pT3, морфологически подтверждённым экстракапсулярным распространением опухоли, а также высокими значениями ПСА, что позволяет использовать её для оценки прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: простата; рак простаты; простатэктомия

Аббревиатуры: карбоновая ангидраза 9 типа — carbonic anhydrase IX (CAIX); международное общество урологической патологии — International Society of Urological Pathology (ISUP); переносчик глюкозы первого типа — glucose transporter type 1 (GLUT1); простат-специфический антиген (ПСА)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года). **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом Сеченовского Университета (Протокол № 34-20 от 09 декабря 2020 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** С.В. Вовденко — разработка дизайна исследования, обзор литературы, сбор данных, анализ данных, разработка и проведение эксперимента, работа с биологическим материалом, написание текста рукописи; А.О. Морозов — разработка дизайна исследования, научное редактирование; С.Т. Авраамова — разработка дизайна исследования, разработка и проведение эксперимента, работа с биологическим материалом, написание текста рукописи, научное редактирование, критический обзор; Н.С. Александров, Н.В. Жарков — разработка и проведение эксперимента, работа с биологическим

материалом; В.В. Козлов — анализ данных, статистическая обработка данных, софтверная поддержка; Е.А. Коган — концепция исследования, разработка дизайна исследования, работа с биологическим материалом, научное редактирование, критический обзор; Е.А. Безруков — концепция исследования, разработка дизайна исследования, научное руководство, критический обзор, научное редактирование.

✉ **Корреспондирующий автор:** Станислав Викторович Вовденко; e-mail: vovdenkostanislav@yandex.ru

Поступила в редакцию: 07.09.2022. **Принята к публикации:** 08.11.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Вовденко С.В., Морозов А.О., Аврамова С.Т., Александров Н.С., Жарков Н.В., Козлов В.В., Коган Е.А., Безруков Е.А. Роль экспрессии переносчика глюкозы первого типа (GLUT1) и карбоновой ангидразы 9 типа (CAIX) тканью аденокарциномы простаты в определении прогноза заболевания и эффективности радикального лечения. *Вестник урологии*. 2022;10(4):13-20. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-13-20.

The role of glucose transporter type 1 (GLUT1) and carbonic anhydrase IX (CAIX) expression by prostate adenocarcinoma tissue in determining disease prognosis and effectiveness of radical treatment

© Stanislav V. Vovdenko, Andrei O. Morozov, Sofia T. Avraamova,
Nikolai S. Alexandrov, Nikolai V. Zharkov, Vasily V. Kozlov, Evgeniia A. Kogan,
Evgenii A. Bezrukov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8 bld. 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russian Federation

Abstract

Introduction. Today, due to the insufficient diagnostic accuracy of existing tools for determining clinically significant forms of prostate cancer, the search for new indicators that predict the course of the disease and the effectiveness of radical treatment is relevant. Various malignant tumors could increase glucose consumption and grow under hypoxic conditions. It seems promising to assess the expression level of glucose transporter type 1 (GLUT1) and carbonic anhydrase IX (CAIX) in prostate adenocarcinoma cells of different malignancy score.

Objective. To determine CAIX and GLUT1 expression in ISUP grades 1-5 prostate adenocarcinoma cells for evaluation of the disease prognosis and radical prostatectomy effectiveness.

Materials and methods. Immunohistochemical study of postoperative material after radical prostatectomy with determination of GLUT1 and CAIX expression by tumor cells was carried out. The presence or absence of biochemical recurrence within one year after surgery was determined. The correlation between the level of expression, the presence of biochemical relapse and a few other clinical parameters was determined.

Results. GLUT1 expression level statistically significant correlated with ISUP 4 and 5 ($r = 0.457$, $p < 0.0001$), prostate-specific antigen (PSA) level ($r = 0.378$, $p < 0.0001$), pT3b disease stage ($r = 0.380$, $p < 0.0001$), extracapsular extension ($r = 0.355$, $p = 0.001$), and inversely correlated with ISUP 1 ($r = -0.274$, $p = 0.009$). CAIX immunoexpression was observed in 10.0% of samples and the intensity was low ($< 20\%$ of cells).

Conclusion. Elevated expression of glucose transporter type 1 (GLUT1) by prostate adenocarcinoma cells among patients after radical prostatectomy is associated with high grade of malignancy (ISUP 4 and 5), pT3b disease stage, extracapsular extension of the tumor, as well as high PSA, which allows using it for the prognosis evaluation.

Keywords: prostate; prostate cancer; radical prostatectomy

Abbreviations: carbonic anhydrase type 9 (CAIX); glucose transporter type 1 (GLUT1); International Society of Urological Pathology (ISUP); prostate specific antigen (PSA)

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 Sechenov University (Protocol No. 34-20 dated December 9, 2020). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** S.V. Vovdenko — study design development, literature review, data acquisition, data analysis, experiment design and implementation, biological material processing, drafting the manuscript; A.O. Morozov — study design development, scientific editing; S.T. Avraamova — study design development, experiment design and implementation, biological material processing, drafting the manuscript, scientific editing, critical review; N.S. Aleksandrov — experiment design and implementation, biological material processing; N.V. Zharkov — experiment design and implementation, biological material processing; V.V. Kozlov — data analysis, statistical data processing, software; E.A. Kogan — study concept, study design development, biological material processing, scientific editing, critical review; E.A. Bezrukov — study concept, study design development, scientific editing, critical review, supervision.

✉ **Corresponding author:** Stanislav Viktorovich Vovdenko; e-mail: vovdenkostanislav@yandex.ru

Received: 09/07/2022. **Accepted:** 11/08/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Vovdenko S.V., Morozov A.O., Avraamova S.T., Alexandrov N.S., Zharkov N.V., Kozlov V.V., Kogan E.A., Bezrukov E.A. The role of glucose transporter type 1 (GLUT1) and carbonic anhydrase IX (CAIX) expression by prostate adenocarcinoma tissue in determining disease prognosis and effectiveness of radical treatment. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):13-20. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-13-20.

Введение

Известно, что для определения прогноза течения рака предстательной железы на сегодняшний день используются такие показатели, как уровень простат-специфического антигена (ПСА), стадия заболевания, а также степень дифференцировки опухолевых клеток при морфологическом исследовании. Однако, несмотря на обширный арсенал современных диагностических методов, в мире сохраняется значительное число случаев как гипердиагностики и лечения клинически незначимых форм заболевания, так и позднего выявления высокозлокачественных и прогностически неблагоприятных форм рака простаты, что указывает на необходимость поиска дополнительных маркеров для оценки прогноза заболевания и эффективности лечения [1, 2].

Для многих злокачественных опухолей характерно повышение интенсивности поглощения глюкозы по сравнению со здоровыми тканями, а также активный рост и развитие в условиях гипоксии. Рак простаты не является исключением. Имеются данные о связи между высоким уровнем гипоксии в ткани опухоли с развитием каstrationной рефрактерности и снижением эффективности гормональной терапии аденокарциномы простаты [3], а также между повышенным уровнем потребления глюкозы опухолевыми тканями вследствие высокого уровня экспрессии переносчика глюкозы первого типа (GLUT1) с активным метастазированием опухоли, поражением лимфатических узлов, объемом опухоли и прогрессированием заболевания [4]. Таким образом, перспективным направлением определения прогноза заболевания может стать оценка экспрессии таких маркеров как CAIX, отвечающего за поддержание нормального уровня pH в клетке в условиях гипоксии и GLUT1, отвечающего за транспорт глюкозы через цитоплазматическую мембрану клетки.

В нашем исследовании была проведена оценка уровня экспрессии CAIX и GLUT1 в ткани аденокарциномы простаты различной степени злокачественности, а также последующее определение её роли в прогнозировании течения заболевания и онкологической эффективности проведенной радикальной простатэктомии.

Цель исследования: определить степени экспрессии CAIX и GLUT1 клетками аденокарциномы простаты различной степени злокачественности для оценки прогноза заболевания и эффективности радикальной простатэктомии.

Материалы и методы

В период с июня 2015 года по март 2017 года было проанализировано 100 образцов архивного послеоперационного материала пациентов после радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы, проведенной в клинике Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета с морфологически подтвержденной аденокарциномой простаты. Анализ проводили на базе Централизованного патологоанатомического отделения Сеченовского Университета. Проведена оценка таких параметров как возраст, объем простаты, балл International Society of Urological Pathology (ISUP) (балл по Gleason определяли по шкале в модификации J. Epstein et al. (2016)), уровень ПСА, факт наличия биохимического рецидива (повышение ПСА > 0,2 нг/мл) в течение 2 лет, распространение опухоли за пределы капсулы железы, а также наличие положительного хирургического края. Клинические данные приведены в таблице.

В ходе иммуногистохимического исследования были использованы следующие антитела: кроличьи моноклональные антитела GLUT1, AC-0132A (Epitomics, Inc., Burlingame, CA, USA), кроличьи моноклональные антитела Carbonic Anhydrase IX (CAIX), 379R-14 RUO Cell Marque™ («Sigma Aldrich» Corp., Saint-Lewis, MO, USA).

Исследование осуществляли по стандартному протоколу. Проводили фиксацию ткани в забуференном формалине с последующей заливкой в парафин. Срезы толщиной 5 мкм помещали на поли-L-лизинные стекла, депарафинизировали, регидрировали. Эндогенная пероксидаза блокировалась 3% раствором перекиси водорода в течение 10 минут. Затем для проведения ИГХ-реакции на срезы наносили 50 мкл разведенной первичной сыворотки с последующей инкубацией в течение 30 минут при 37 °C. При достижении удовлетворительной степени окрашивания срезы отмывали дистиллированной водой и окрашивали гематоксилином Meyer в течение 3 минут.

Таблица 1. Характеристика пациентов и образцов
Table 1. Characteristics of patients and specimens

Признак Attribute	n (%)
Возраст пациентов, лет Age, yrs	
< 65	58
> 65	42
pT	
pT2	66
pT3a	7
pT3b	25
pT4	2
Уровень ПСА, нг/мл PSA level, ng/ml	
< 10	47
> 10	53
Сумма баллов по Gleason (ISUP) Gleason score (ISUP grade)	
3 + 3 (ISUP1)	20
3 + 4 (ISUP2)	20
4 + 3 (ISUP3)	20
4 + 4 (ISUP4)	20
≥ 9 (ISUP5)	20
Биохимический рецидив Biochemical recurrence	
Да Yes	19
Нет No	81
Перинеуральная инвазия Perineural invasion	
Да Yes	17
Нет No	83
Экстрапростатическое распространение Extraprostatic extension	
Да Yes	14
Нет No	86

Интенсивность экспрессии GLUT1 и CAIX оценивали в эпителии опухоли два патоморфолога независимо друг от друга. При несовпадении оценки третий приглашённый специалист формировал окончательное решение. Интенсивность экспрессии выражали в баллах, где 0 баллов — её отсутствие, 1 балл — экспрессия в < 20% клеток, 2 балла — 20 – 40% клеток, 3 балла — > 40% клеток.

Статистический анализ. Обработку данных проводили в программе IBM® SPSS Statistics 20.0 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Данные проверены на нормальность распределения с помощью тестов Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$ при $\alpha = 0,05$.

Результаты

В ходе иммуногистохимического исследования экспрессия маркеров CAIX и GLUT1 выражалась в виде окрашивания цитоплазматической мембраны клеток опухоли. Иммуноэкспрессия GLUT1 отсутствовала лишь в одном образце опухоли. В 58,0% образцов наблюдалась экспрессия в < 20,0% клеток, в 40,0% образцов — экспрессия 20,0 – 40,0% клеток. При подсчёте корреляции Spearman степень экспрессии GLUT1 статистически значимо прямо коррелировала со степенью злокачественности ISUP 4 и 5 ($r =$

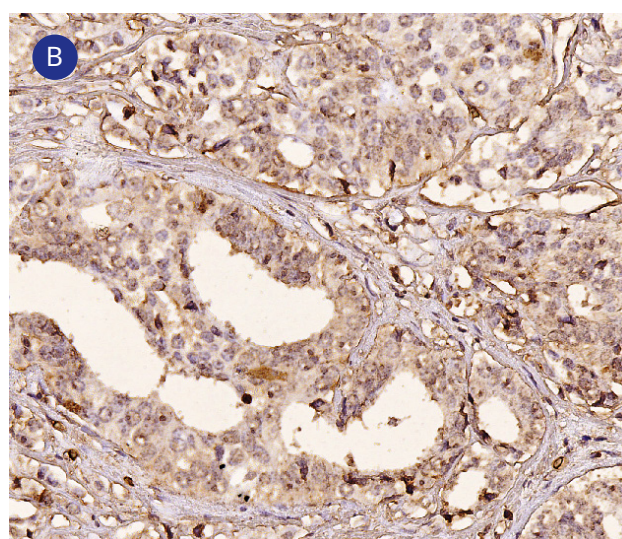
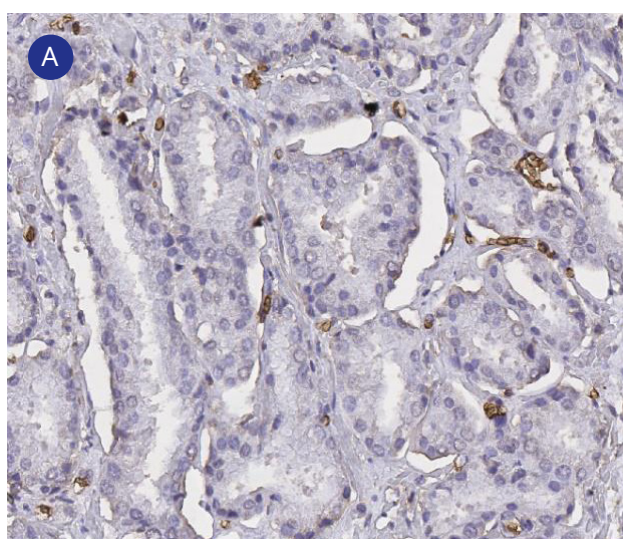


Рисунок 1. Экспрессия GLUT1 опухолевыми клетками аденокарциномы простаты групп ISUP 1 (A) и ISUP 4 и 5 (B). Иммуногистохимическое окрашивание, увел. ×200

Figure 1. GLUT1 expression by ISUP 1 (A) and ISUP 4-5 (B) prostatic adenocarcinoma cells. Immunohistochemical staining, magn. ×200

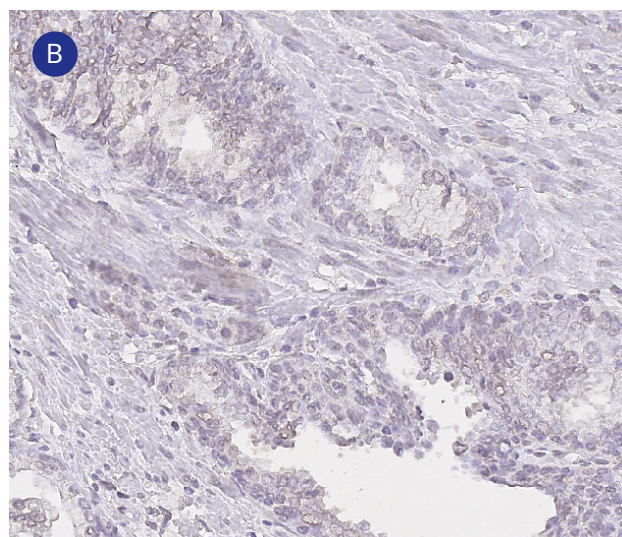
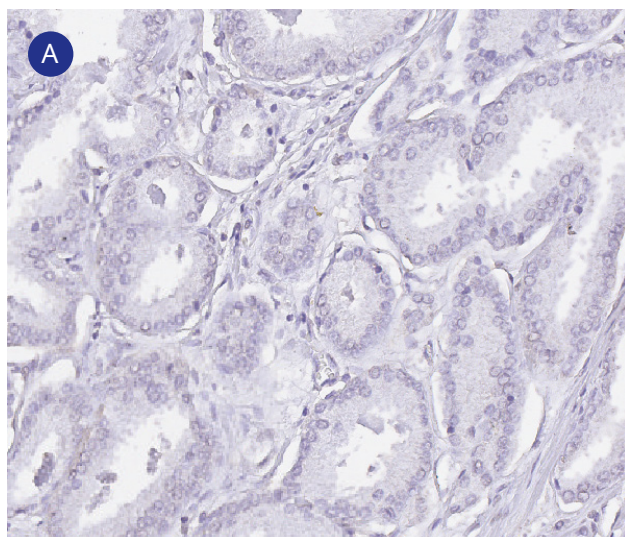


Рисунок 2. Результаты иммуногистохимической реакции аденокарциномы простаты с антителами к CAIX: А — негативная реакция опухолевых клеток аденокарциномы простаты с антителами к CAIX (группа ISUP 3), увел. $\times 200$; В — слабоположительная экспрессия CAIX опухолевыми клетками аденокарциномы простаты (группа ISUP 4 и 5), увел. $\times 100$

Figure 2. Immunohistochemical reaction of prostatic adenocarcinoma with CAIX antibodies: A — negative reaction of prostatic adenocarcinoma cells with CAIX antibodies (ISUP 3), magn. $\times 200$; B — slightly positive CAIX expression by prostatic adenocarcinoma cells (ISUP 4 and 5), magn. $\times 100$

0,457, $p < 0,0001$) (рис. 1B), уровнем ПСА ($r = 0,378$, $p < 0,0001$), стадией заболевания pT3b ($r = 0,380$, $p < 0,0001$), экстракапсулярным распространением опухоли ($r = 0,355$, $p = 0,001$), а также обратно коррелировала со степенью злокачественности ISUP1 ($r = -0,274$, $p = 0,009$) (рис. 1A) и стадией заболевания pT2c ($r = -0,423$, $p < 0,0001$). Иммуноэкспрессия CAIX наблюдалась лишь в 10,0% образцов и обладала низкой выраженностью ($< 20,0\%$ клеток). Единственной статистически значимой корреляцией, касающейся CAIX, являлась зависимость между наличием её экспрессии в опухолевых клетках и уровнем экспрессии GLUT1 ($r = 0,331$, $p = 0,01$) (рис. 2).

Обсуждение

Особенность метаболизма здоровых клеток предстательной железы заключается в необычном пути обмена глюкозы — аэробном гликолизе. Несмотря на достаточное снабжение клеток кислородом, цикл трикарбоновых кислот в клетке проходит не полностью, обеспечивая клетку меньшим числом молекул АТФ, чем при окислительном фосфорилировании. Происходит это по причине ингибирования фермента м-аконитазы, взаимодействующего с цитратом, вызванного десятикратным увеличением количества ионов цинка в цитоплаз-

ме клетки. Накопленный в клетке цитрат в дальнейшем выделяется в межклеточный матрикс и входит в состав секрета простаты [5, 6]. В клетках аденокарциномы простаты на ранних стадиях заболевания основным путём энергетического метаболизма является окислительное фосфорилирование, способность к которому клетки приобретают, восстановив полностью цикл трикарбоновых кислот [7]. Это происходит в связи со снижением активности транспортеров цинка, приводящих к падению его внутриклеточной концентрации [8, 9].

Следует обратить внимание, что на ранних стадиях заболевания отмечается сравнительно низкий уровень потребления глюкозы злокачественными клетками. Однако с ростом степени злокачественности по Gleason, а также при наличии гормональной рефрактерности растёт и потребление глюкозы опухолевой тканью [10]. Таким образом, можно предположить, что определение интенсивности поглощения глюкозы клетками аденокарциномы простаты может служить диагностическим маркером прогноза заболевания. Семейство переносчиков глюкозы (GLUTs) обеспечивает энергетически-независимый транспорт глюкозы и других гексоз через цитоплазматическую мембрану клетки по градиенту накопления. В настоящий момент известно

о 13 представителях семейства, обладающих различной аффинностью к гексозам, при этом наиболее чувствительны к глюкозе типы GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4 [11]. Из всех типов переносчиков глюкозы в ткани простаты наибольшее внимание уделено GLUT1. Результаты исследований, касающихся данного переносчика разнородны, зачастую противоречат друг другу. В одной из первых работ, посвящённых экспрессии переносчиков глюкозы в клетках гиперплазии и рака простаты при ИГХ-исследовании ткани гиперплазии и аденокарциномы простаты было показано, что ткань гиперплазии простаты экспрессирует только GLUT1, тогда как клетки аденокарциномы экспрессируют GLUT1 и GLUT12 [12]. В другом исследовании K. Reinicke et al. (2012), сравнивая экспрессию вышеописанного маркера в здоровой ткани простаты, гиперплазированной ткани, внутрипротоковом раке простаты, ПИН и аденокарциноме простаты, GLUT1 определялся лишь в первых трёх [13]. В последующих работах отмечали повышение экспрессии GLUT1 как в лабораторных клеточных линиях аденокарциномы простаты (LNCaP, LNCaP-R, PC-3, DU-145), так и в послеоперационном материале гормон-чувствительного и кастрационно-рефрактерного рака простаты [14 – 19]. Высокая степень экспрессии коррелировала с баллом по Gleason >7 и ПСА >20 нг/мл [14], а также среди пациентов после радикальной простатэктомии, худшей выживаемостью без биохимического рецидива, худшей выживаемостью без кастрационно-рефрактерного рака простаты, худшей выживаемостью без метастазирования [4].

На фоне активных метаболических процессов в ткани аденокарциномы простаты при условии недостаточного снабжения кислородом происходит снижение pH внутри опухолевых клеток, что может негативно влиять на их жизнеспособность, приводя к апоптозу. Существуют механизмы, позволяющие клеткам, в том числе опухолевым, выживать в условиях кислой среды с низким pH, одним из которых является семейство карбоновых ангидраз. Карбоновые ангидразы — это группа цинксодержащих металлоферментов, участвующих в регуляции pH и обратимом преобразовании углекислого газа в бикарбонат и протоны [20]. В ответ на гипоксию они обеспечивают жизнеспособность клетки, поддерживая

оптимальный уровень внутриклеточного pH (6,9 – 7,0) [21]. В первом опубликованном исследовании, оценивающем экспрессию CAIX в ткани гиперплазии простаты и рака простаты (со степенью злокачественности по Gleason 3 – 5), значимая иммуноэкспрессия отсутствовала во всех образцах тканей. Авторы предполагали, что, несмотря на наличие зон гипоксии в тканях рака предстательной железы, отсутствие экспрессии CAIX связано с иными механизмами регуляции pH в злокачественных клетках [22]. В работе D. P. Donato et al. (2011), посвящённой оценке уровня экспрессии CAIX в опухолях мочеполовой системы и образованиях надпочечников, наряду с высоким уровнем экспрессии в новообразованиях, содержащих светлые клетки (почечноклеточная карцинома, уротелиальная карцинома, опухоль клеток Sertoli, светлоклеточная аденокарцинома и кортикальная карцинома), иммуноэкспрессия здоровыми клетками, клетками аденокарциномы простаты, а также мелкоклеточной карциномы простаты полностью отсутствовала [23]. Однако работа T. Fiaschi et al. (2013) указывала на наличие экспрессии CAIX как клетками рака простаты различных лабораторных линий (LNCaP, DU145, PC-3), так и стромальными клетками опухоли — канцер-ассоциированными фибробластами (CAFs — cancer-associated fibroblasts) [24]. Аналогично в исследовании M. R. Ambrosio et al. (2016) цитоплазматическая и ядерная экспрессия CAIX наблюдалась в лабораторных линиях рака простаты LNCaP и PC-3, а также в биоптатах простаты, содержащих опухолевые клетки. Экспрессия ассоциировалась с наличием в ткани фактора, индуцированного гипоксией HIF1 α , что указывает на то, что CAIX может быть маркером тканевой гипоксии. Уровень экспрессии позитивно коррелировал со стадией и степенью злокачественности рака предстательной железы [25]. При этом таргетное ингибирование CAIX в ткани рака простаты приводило к снижению pH в клетках в условиях гипоксии, что вызывало снижение скорости роста клеток, а также повышение интенсивности апоптоза [26].

Полученные в ходе текущего исследования данные, касающиеся экспрессии GLUT1 в клетках опухоли, соотносятся с данными мировой литературы и свидетельствуют о потенциальной возможности использования его как маркера определения прогноза

заболевания. Значимой корреляции между экспрессией CAIX и значимыми клиническими параметрами получено не было, что может свидетельствовать о наличии иных механизмов регуляции pH в клетках аденокарциномы простаты.

Заключение

Повышенная иммуноэкспрессия переносчика глюкозы 1 типа (GLUT1) клетками

аденокарциномы простаты у пациентов после радикальной простатэктомии ассоциирована с высокой степенью злокачественности (ISUP 4 и 5), стадией заболевания pT3b, морфологически подтвержденным экстракапсулярным распространением опухоли, а также высокими значениями ПСА, что позволяет использовать её для оценки прогноза течения заболевания.

Список литературы | References

- 1 Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, Carroll P, Etzioni R. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(6):1046-55. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.12.062>
- 2 Catalona WJ. Prostate Cancer Screening. *Med Clin North Am.* 2018;102(2):199-214. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.11.001>
- 3 Stewart GD, Ross JA, McLaren DB, Parker CC, Habib FK, Riddick AC. The relevance of a hypoxic tumour microenvironment in prostate cancer. *BJU Int.* 2010;105(1):8-13. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08921.x>
- 4 Meziou S, Ringuette Goulet C, Hovington H, Lefebvre V, Lavallée É, Bergeron M, Brisson H, Champagne A, Neveu B, Lacombe D, Beauregard JM, Buteau FA, Riopel J, Pouliot F. GLUT1 expression in high-risk prostate cancer: correlation with 18F-FDG-PET/CT and clinical outcome. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020;23(3):441-448. <https://doi.org/10.1038/s41391-020-0202-x>
- 5 Costello LC, Feng P, Milon B, Tan M, Franklin RB. Role of zinc in the pathogenesis and treatment of prostate cancer: critical issues to resolve. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004;7(2):111-7. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500712>
- 6 Costello LC, Franklin RB, Feng P. Mitochondrial function, zinc, and intermediary metabolism relationships in normal prostate and prostate cancer. *Mitochondrion.* 2005;5(3):143-53. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2005.02.001>
- 7 Pértiga-Gomes N, Baltazar F. Lactate transporters in the context of prostate cancer metabolism: what do we know? *Int J Mol Sci.* 2014;15(10):18333-48. <https://doi.org/10.3390/ijms151018333>
- 8 Franklin RB, Costello LC. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers. *Arch Biochem Biophys.* 2007;463(2):211-7. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.02.033>
- 9 Franz MC, Anderle P, Bürzle M, Suzuki Y, Freeman MR, Hediger MA, Kovacs G. Zinc transporters in prostate cancer. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2-3):735-41. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.11.007>
- 10 Fraum TJ, Ludwig DR, Kim EH, Schroeder P, Hope TA, Ippolito JE. Prostate cancer PET tracers: essentials for the urologist. *Can J Urol.* 2018;25(4):9371-9383. PMID: 30125515
- 11 Macheda ML, Rogers S, Best JD. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol.* 2005;202(3):654-62. <https://doi.org/10.1002/jcp.20166>
- 12 Chandler JD, Williams ED, Slavin JL, Best JD, Rogers S. Expression and localization of GLUT1 and GLUT12 in prostate carcinoma. *Cancer.* 2003;97(8):2035-42. <https://doi.org/10.1002/cncr.11293>
- 13 Reinicke K, Sotomayor P, Cisterna P, Delgado C, Nualart F, Godoy A. Cellular distribution of Glut-1 and Glut-5 in benign and malignant human prostate tissue. *J Cell Biochem.* 2012;113(2):553-62. <https://doi.org/10.1002/jcb.23379>
- 14 Xiao H, Wang J, Yan W, Cui Y, Chen Z, Gao X, Wen X, Chen J. GLUT1 regulates cell glycolysis and proliferation in prostate cancer. *Prostate.* 2018;78(2):86-94. <https://doi.org/10.1002/pros.23448>
- 15 Gonzalez-Menendez P, Hevia D, Alonso-Arias R, Alvarez-Artme A, Rodriguez-Garcia A, Kinet S, Gonzalez-Pola I, Taylor N, Mayo JC, Sainz RM. GLUT1 protects prostate cancer cells from glucose deprivation-induced oxidative stress. *Redox Biol.* 2018;17:112-127. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.03.017>
- 16 Wang J, Xu W, Wang B, Lin G, Wei Y, Abudurexiti M, Zhu W, Liu C, Qin X, Dai B, Wan F, Zhang H, Zhu Y, Ye D. GLUT1 is an AR target contributing to tumor growth and glycolysis in castration-resistant and enzalutamide-resistant prostate cancers. *Cancer Lett.* 2020;485:45-55. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.05.007>
- 17 Garlapati C, Joshi S, Turaga RC, Mishra M, Reid MD, Kapoor S, Artinian L, Rehder V, Aneja R. Monoethanolamine-induced glucose deprivation promotes apoptosis through metabolic rewiring in prostate cancer. *Theranostics.* 2021;11(18):9089-9106. <https://doi.org/10.7150/thno.62724>
- 18 Cannistraci A, Hascoet P, Ali A, Mundra P, Clarke NW, Pavet V, Marais R. MiR-378a inhibits glucose metabolism by suppressing GLUT1 in prostate cancer. *Oncogene.* 2022;41(10):1445-1455. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02178-0>
- 19 Gasinska A, Jaszczynski J, Rychlik U, Łuczynska E, Pogodzinski M, Palaczynski M. Prognostic Significance of Serum PSA Level and Telomerase, VEGF and GLUT-1 Protein Expression for the Biochemical Recurrence in Prostate Cancer Patients after Radical Prostatectomy. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(2):1049-1056. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00659-4>
- 20 Potter C, Harris AL. Hypoxia inducible carbonic anhydrase IX, marker of tumour hypoxia, survival pathway and therapy target. *Cell Cycle.* 2004;3(2):164-7. PMID: 14712082
- 21 Parkkila S. Significance of pH regulation and carbonic

- anhydrases in tumour progression and implications for diagnostic and therapeutic approaches. *BJU Int.* 2008;101 Suppl 4:16-21.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07643.x>
- 22 Smyth LG, O'Hurley G, O'Grady A, Fitzpatrick JM, Kay E, Watson RW. Carbonic anhydrase IX expression in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010;13(2):178-81.
<https://doi.org/10.1038/pcan.2009.58>
- 23 Donato DP, Johnson MT, Yang XJ, Zynger DL. Expression of carbonic anhydrase IX in genitourinary and adrenal tumours. *Histopathology.* 2011;59(6):1229-39.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04074.x>
- 24 Fiaschi T, Giannoni E, Taddei ML, Cirri P, Marini A, Pintus G, Nativi C, Richichi B, Scozzafava A, Carta F, Torre E, Supuran CT, Chiarugi P. Carbonic anhydrase IX from cancer-associated fibroblasts drives epithelial-mesenchymal transition in prostate carcinoma cells. *Cell Cycle.* 2013;12(11):1791-801.
<https://doi.org/10.4161/cc.24902>
- 25 Ambrosio MR, Di Serio C, Danza G, Rocca BJ, Ginori A, Prudovsky I, Marchionni N, Del Vecchio MT, Tarantini F. Carbonic anhydrase IX is a marker of hypoxia and correlates with higher Gleason scores and ISUP grading in prostate cancer. *Diagn Pathol.* 2016;11(1):45.
<https://doi.org/10.1186/s13000-016-0495-1>
- 26 Riemann A, Güttler A, Haupt V, Wichmann H, Reime S, Bache M, Vordermark D, Thews O. Inhibition of Carbonic Anhydrase IX by Ureidosulfonamide Inhibitor U104 Reduces Prostate Cancer Cell Growth, But Does Not Modulate Daunorubicin or Cisplatin Cytotoxicity. *Oncol Res.* 2018;26(2):191-200.
<https://doi.org/10.3727/096504017X14965111926391>

Сведения об авторах | Information about the authors

Станислав Викторович Вовденко — аспирант Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета

г. Москва, Россия

Stanislav V. Vovdenko — M.D.; Postgrad. Student, Institute for Urology and Reproductive health (Sechenov University) Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-6606-147X>

vovdenkostanislav@yandex.ru

Андрей Олегович Морозов — кандидат медицинских наук; старший научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета

г. Москва, Россия

Andrei O. Morozov — Cand. Sc.(Med); Senior Researcher, Institute for Urology and Reproductive health (Sechenov University) Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-6694-837X>

andrei.o.morozov@gmail.com

София Тариэловна Аврамова — кандидат медицинских наук; доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета

г. Москва, Россия

Sophia T. Avraamova — Cand.Sc.(Med); Assoc. Prof. (Docent), Institute for Morphology and Digital Pathology (Sechenov University) Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-9704-5915>

avraamovast@mail.ru

Николай Сергеевич Александров — кандидат медицинских наук; доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета

г. Москва, Россия

Nikolai S. Alekssandrov — Cand.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Docent), Institute for Morphology and Digital Pathology (Sechenov University) Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-2519-6420>

dr.klauss@mail.ru

Николай Владимирович Жарков — кандидат биологических наук; старший лаборант Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета

г. Москва, Россия

Nikolai V. Zharkov — Cand.Sc.(Biol); Senior Laboratory Assistant, Institute for Morphology and Digital Pathology (Sechenov University) Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>

nickzharkov@mail.ru

Василий Владимирович Козлов — кандидат медицинских наук; доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Сеченовского Университета

г. Москва, Россия

Vasilii V. Kozlov — Cand.Sc.(Med); Assoc. Prof.(Docent), Semashko Dept. of Public Health and Healthcare (Sechenov University) Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-3941-2742>

kvv.doc@mail.ru

Евгения Алтаровна Коган — доктор медицинских наук; профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета

г. Москва, Россия

Evgeniia A. Kogan — Dr.Sc.(Med); Prof., Institute for Morphology and Digital Pathology (Sechenov University) Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

koganevg@gmail.com

Евгений Алексеевич Безруков — доктор медицинских наук; профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета

г. Москва, Россия

Evgenii A. Bezrukov — Dr.Sc.(Med), Prof., Institute for Urology and Reproductive Health (Sechenov University) Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-2746-5962>

eabezrukov@rambler.ru



Многоэтапные операции при стриктурах передней уретры: объективные параметры долгосрочной эффективности и оценки, производимые пациентами

© Владимир П. Глухов, Анна В. Ильяш, Кирилл С. Васильев,
Никита В. Слюсаренко, Руслан С. Исмаилов, Валерий В. Митусов,
Дмитрий В. Сизякин, Михаил И. Коган

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

Аннотация

Введение. Многоэтапная уретральная хирургия применяется в случаях наиболее сложных стриктур уретры. Оценка результатов хирургического лечения, данная пациентами, является значимым критерием эффективности уретропластик наряду с оценкой проходимости уретры посредством инструментальных обследований.

Цель исследования. Оценить долгосрочную эффективность многоэтапных уретропластик при сложных стриктурах передней уретры с учётом качества жизни пациентов и удовлетворённости результатами хирургии.

Материалы и методы. В исследование включено 73 пациента в возрасте 18 – 84 лет со стриктурами передней уретры, которым произвели многоэтапные уретропластики в 2010 – 2019 годах. Субъективные параметры эффективности лечения изучены с помощью опросников (международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах / International Prostate Symptom Score (IPSS); шкала оценки качества жизни, связанного с расстройствами мочеиспускания / Quality of life (QoL); опросник оценок результатов хирургического лечения, данных пациентами со стриктурой передней уретры / Patient-reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery (USS-PROM); шкала общего впечатления пациентов об улучшении состояния / Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)). Оценка хирургических и функциональных результатов операции включала стандартные лабораторные тесты крови и мочи, физикальный осмотр, урофлоуметрию, а при выявлении нарушений мочеиспускания — ретроградную уретрографию и уретроскопию.

Результаты. При среднем сроке наблюдения в 65 месяцев рецидив стриктуры выявлен у 19 (26,0%) пациентов. Самостоятельное мочеиспускание восстановлено в 71 (97,3%) наблюдении, включая случаи повторных вмешательств. После хирургии отмечено значительное повышение скоростных параметров мочеиспускания (Q max: 8,1 vs 19,1 мл/с, $p < 0,0001$; Q ave: 5,5 vs 10,7 мл/с; $p = 0,0004$), уменьшение объёма остаточной мочи (62,4 vs 18,6 мл, $p < 0,0001$), снижение суммарного балла IPSS (18,7 vs 5,7 баллов; $p < 0,0001$) и индекса QoL (4,3 vs 1,8 баллов; $p < 0,0001$). Сравнительный анализ до- и послеоперационных результатов опросника USS-PROM продемонстрировал улучшение показателей, оценивающих симптомы (12,9 vs 3,4 балла; $p < 0,0001$; 3,6 vs 1,7 балла; $p < 0,0001$), а также качество жизни, связанного с мочеиспусканием (2,6 vs 0,6 балла; $p < 0,0001$) и общим состоянием здоровья (индекс EQ-5D: 0,73 vs 0,91 балла; $p = 0,025$; EQ-VAS: 68,0 vs 88,1 балла; $p = 0,004$). Результатами лечения были «очень довольны» или «удовлетворены» 57 (81,4%) мужчин, при этом 9 (12,9%) опрошенных отмечали умеренное влияние остаточных симптомов нарушения мочеиспускания на качество жизни. Значительно бо́льшая степень удовлетворённости отмечена среди пациентов с цистостомой и в случаях, когда отсутствовала необходимость в повторных вмешательствах.

Заключение. Многоэтапные уретропластики при сложных стриктурах передней уретры достигают эффективности в 97,3% случаев и сопровождаются высокими уровнями качества жизни и степени удовлетворённости пациентов при многолетнем наблюдении.

Ключевые слова: стриктура уретры; многоэтапная уретропластика; эффективность лечения; качество жизни

Аббревиатуры: симптомы нижних мочевых путей (СНМП); международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах (опросник для оценки симптомов нижних мочевых путей) / International Prostate Symptom Score (IPSS); шкала оценки качества жизни, связанного с расстройствами мочеиспускания / Quality of Life (QoL); шкала симптомов американской урологической ассоциации / American Urological Association Symptom Score (AUA-SS); шкала общего

впечатления пациентов об улучшении состояния / Patient Global Impression of Improvement (PGI-I); опросник оценок результатов хирургического лечения, данных пациентами со стриктурой передней уретры / Patient-reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery (USS-PROM); максимальная скорость потока мочи (Q max); средняя скорость потока мочи (Q ave); объем остаточной мочи (PVR)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета (Протокол № 13/21 от 09 сентября 2021 года). **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с 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:** В.П. Глухов, А.В. Ильаш — разработка дизайна исследования, обзор литературы, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; К.С. Васильев, Н.В. Слюсаренко — сбор и обработка данных, обзор литературы; Р.С. Исмаилов — софтверная поддержка, критический обзор; В.В. Митусов, Д.В. Сизякин — анализ данных, критический обзор, научное редактирование; М.И. Коган — концепция исследования, разработка дизайна исследования, научное руководство, критический обзор, научное редактирование.

✉ **Корреспондирующий автор:** Владимир Павлович Глухов; e-mail: docc.gvp@yandex.ru

Поступила в редакцию: 17.08.2022. **Принята к публикации:** 11.10.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Глухов В.П., Ильаш А.В., Васильев К.С., Слюсаренко Н.В., Исмаилов Р.С., Митусов В.В., Сизякин Д.В., Коган М.И. Многоэтапные операции при стриктурах передней уретры: объективные параметры долгосрочной эффективности и оценки, производимые пациентами. *Вестник урологии*. 2022;10(4):21-31. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-21-31.

Multi-stage urethroplasty for anterior urethral strictures: objective parameters of long-term efficacy and patient-reported outcomes

© Vladimir P. Glukhov, Anna V. Ilyash, Kirill S. Vasilev, Nikita V. Slyusarenko, Ruslan S. Ismailov, Valeriy V. Mitusov, Dmitriy V. Sizyakin, Mikhail I. Kogan

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

Abstract

Introduction. Multi-stage urethral surgery is used in cases of the most complex urethral strictures. The evaluation of surgical treatment results given by patients is a significant criterion for the efficacy of urethroplasty along with the assessment of urethral patency through instrumental examinations.

Objective. To evaluate the long-term efficacy of multistage urethroplasty for complex anterior urethral strictures considering the patients' quality of life and satisfaction with the surgical outcomes.

Materials and methods. The study included 73 patients aged 18 – 84 years with anterior urethral strictures who underwent multi-stage urethroplasty in 2010 – 2019. Surgical and functional outcomes of urethroplasty were assessed through general blood and urine tests, physical examination, uroflowmetry, and retrograde urethrography and urethroscopy in case of urinary disorders. Subjective parameters of treatment efficacy were studied using questionnaires: International Prostate Symptom Score (IPSS); Quality of life (QoL); Patient-reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery (USS-PROM); Patient Global Impression of Improvement (PGI-I).

Results. Recurrent urethral stricture was detected in 19 (26,0%) patients with the average follow-up period being 65 months. Independent urination was restored in 71 (97.3%) cases, including repeated interventions. After surgery, there was a significant increase in urinary flow rate parameters (Q max: 8.1 vs 19.1 ml/s, $p < 0.0001$; Q ave: 5.5 vs 10.7 ml/s; $p = 0.0004$), decrease in residual urine volume (62.4 vs 18.6 ml, $p < 0.0001$), decrease in total IPSS score (18.7 vs 5.7 points; $p < 0.0001$) and QoL index (4.3 vs 1.8 points, $p < 0.0001$). A comparative analysis of preoperative and postoperative USS-PROM questionnaire results demonstrated an improvement in indicators assessing LUTS (12.9 vs 3.4 points; $p < 0.0001$; 3.6 vs 1.7 points; $p < 0.0001$), and urination-associated quality of life (2.6 vs 0.6 points; $p < 0.0001$) and overall health (EQ-5D index: 0.73 vs 0.91 points; $p = 0.025$; EQ-VAS: 68.0 vs 88.1 points, $p = 0.004$). Fifty-seven (81.4%) men were “very satisfied” or “satisfied” with the treatment outcomes, while nine (12.9%) respondents noted a moderate effect of residual urinary disorders on the quality of life. Significantly higher satisfaction was observed among cystostomy patients and in cases where repeated interventions were unnecessary.

Conclusion. Multi-stage urethroplasty for complex anterior urethral strictures achieves efficacy in 97.3% of cases and is accompanied by high levels of quality of life and patient's satisfaction during long-term follow-up.

Keywords: urethral stricture; multi-stage urethroplasty; effectiveness of treatment; quality of life

Abbreviations: lower urinary tract symptoms (LUTS); International Prostate Symptom Score (IPSS); Quality of life (QoL); American Urological Association Symptom Score (AUA-SS); Patient Global Impression

of Improvement (PGI-I); Patient-reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery (USS-PROM); maximum urine flow rate (Q max); average urine flow rate (Q ave); postvoid residual volume (PVR)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University (Protocol №13/21 dated September 9, 2021). **Ethical statement.** The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** V.P. Glukhov, A.V. Ilyash — study design development, literature review, data analysis, data interpretation, drafting the manuscript; K.S. Vasilev, N.V. Slyusarenko — data acquisition, data processing, literature review; R.S. Ismailov — software support, critical review; V.V. Mitusov, D.V. Sizyakin — data analysis, critical review, scientific editing; M.I. Kogan — study concept, study design development, scientific editing, critical review, supervision.

✉ **Corresponding author:** Vladimir Pavlovich Glukhov; e-mail: docc.gvp@yandex.ru

Received: 08/17/2022. **Accepted:** 10/11/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Glukhov V.P., Ilyash A.V., Vasilev K.S., Slyusarenko N.V., Ismailov R.S., Mitusov V.V., Sizyakin D.V., Kogan M.I. Multi-stage surgery for anterior urethral strictures: objective parameters of long-term efficacy and patient-reported outcomes. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):21-31. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-21-31.

Введение

За всю историю становления реконструктивной урологии было предложено множество количество техник аугментационных и заместительных уретропластик, но все они направлены на достижение единой цели — восстановление целостности мочеиспускательного канала, которая обеспечит беспрепятственный отток мочи из мочевого пузыря при сохранении приемлемого качества жизни с минимальными нежелательными последствиями [1, 2].

Вместе с тем основным критерием эффективности уретропластик до недавнего времени являлась лишь оценка проходимости уретры посредством инструментальных обследований, в то время как оценке результатов лечения, производимой пациентами, не уделяли должного внимания [1, 3, 4]. Направленность развития современной уретральной хирургии связана с персонификацией хирургических техник, а зачастую при высокой информированности выбор методики лечения остаётся за пациентом. Мы полагаем, что удовлетворение ожиданий пациентов от уретропластики выходит за рамки «технических результатов» и значимым критерием эффективности лечения становится показатель качества жизни и, как следствие, общая удовлетворённость пациентов результатами уретропластики. Кроме того, важными факторами удовлетворённости пациентов в равной, если не в большей, степени являются их субъективные ощущения и различные симптомы, которые также должны учитываться при оценке успеха уретропластики [5 – 8].

Бесспорно, наименее благоприятной прогноз достижения высоких показателей эффективности уретропластики, имеют па-

циенты с протяжёнными, пануретральными или многофокусными стриктурами уретры после множественных неэффективных эндоскопических и открытых вмешательств в анамнезе, в том числе и по поводу гипоспадии, а также мужчины с воспалительными стриктурами, ассоциированными со склероатрофическим лихеном или постлучевыми сужениями [9]. Как правило, такие пациенты имеют плохое качество уретральной пластинки, массивный спонгиозфиброз и рубцовые изменения окружающих тканей, которые требуют полного или частичного иссечения и применения этапного подхода в лечении [10].

Цель исследования: оценить долгосрочную эффективность многоэтапных уретропластик при сложных стриктурах передней уретры с учётом качества жизни пациентов и удовлетворённости результатами хирургии.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Данные 754 пациентов, оперированных в клинике урологии Ростовского государственного медицинского университета в 2010 – 2019 годах по поводу стриктур уретры, были проспективно собраны в электронную базу и ретроспективно изучены после одобрения локального независимого этического комитета (Протокол № 13/21 от «09» сентября 2021 года). Критерием включения пациентов в исследование явилась совокупность трёх клинических факторов: 1) возраст пациентов — 18 лет и старше; 2) локализация стриктур в спонгиозном отделе уретры; 3) вид операции — многоэтапная уретропластика. Критериями исключения считали стриктуры проксимальной уретры (мембранозные, простатические), стенозы уретровезикаль-

ного анастомоза и шейки мочевого пузыря, ранее нелеченные врождённые аномалии (гипоспадия и эписпадия) и любые другие операции на уретре, не соответствующие критерию включения, а также многоэтапные уретропластики при условии их незавершённости. Таким образом, в исследование отобрано 73 пациента. Первичными конечными точками исследования являлась оценка развития рецидивов стриктур. Вторичные конечные точки — оценка функциональных исходов уретропластики, качества жизни и удовлетворённости пациентов.

Предоперационное обследование. Все пациенты прошли стандартное предоперационное обследование, включавшее лабораторные тесты крови и мочи, физикальный осмотр, ультразвуковое исследование мочевой системы, уретроцистографию и уретроцистоскопию для оценки протяжённости, локализации и степени сужения стриктуры. У пациентов с сохранённым мочеиспусканием ($n = 54$) исследованы скорость мочеиспускания и количество остаточной мочи, а также тяжесть симптомов нижних мочевых путей (СНМП) с помощью опросника «Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах» / International Prostate Symptom Score (IPSS), включая шкалу оценки качества жизни, связанного с нарушениями мочеиспускания / Quality of life (QoL). Пациенты оперированные в 2015 – 2019 годах ($n = 33$) дополнительно заполнили опросник оценки эффективности хирургического лечения стриктур передней уретры / Patient-reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery (USS-PROM).

Хирургические техники. Применены этапные техники кожных (26 (36,0%)) и буккальных (47 (64,0%)) уретропластик [11]. Двухэтапная хирургия выполнена в 57 (78,0%) случаях, более двух этапов произведено 16 (22,0%) пациентам. Полное иссечение и замещение поражённой уретральной пластинки потребовалось в 8 (11,0%) случаях, аугментация уретры произведена 65 (89,0%) наблюдениях. Интервалы времени между первым этапом и последующими составляли от 2 до 38 месяцев, в среднем хирургическое лечение занимало $10,97 \pm 8,59$ (2 – 57) месяцев.

Объективная оценка. Изучение хирургических и функциональных результатов

многоэтапных уретропластик имело дизайн наблюдательного (обсервационного) исследования. О развитии рецидива заболевания судили по данным обследований, производимых через 3, 6 и 12 месяцев после операции в течение первого года мониторингирования, далее — ежегодно. В случаях необходимости пациенты обращались в клинику вне плановых сроков мониторингирования. Наблюдение включало стандартные лабораторные тесты крови и мочи, физикальный осмотр, урофлоуметрию, а при выявлении нарушений мочеиспускания — ретроградную уретрографию и уретроскопию для оценки причин obstructивной микции. Удовлетворительным результатом хирургического лечения по объективным параметрам считали уровень $Q_{\max} > 10$ мл/с и $PVR \leq 50$ мл, а также отсутствие рентгенологических признаков сужения уретры и необходимости в незапланированных вмешательствах (бужирование, катетеризации, хирургия). При оценке результатов лечения учитывали данные обследований последнего визита. Средний период наблюдения составил $65,0 \pm 30,9$ (13 – 130) месяца.

Субъективная оценка. Изучение субъективных оценок симптомов, качества жизни и удовлетворённости пациентов результатами операции имело дизайн поперечного (кросс-секционного) исследования: данные анализировали в один момент времени на разных сроках послеоперационного наблюдения. Средний период от операции до анкетирования составил $67,8 \pm 32,3$ (14 – 134) месяца. Пациенты самостоятельно заполняли печатные варианты опросников во время планового осмотра в клинике либо присылали заполненные формы по электронной почте. Из общего числа пациентов анкетированию в послеоперационном периоде с использованием опросника IPSS-QoL подвергнуто 68 (93,2%) респондентов, опросник USS-PROM и шкалу общего впечатления пациентов об улучшении состояния (PGI-I) заполнили 70 (95,9%) мужчин.

По результатам анкетирования с помощью опросника IPSS изучали степень выраженности СНМП в до- и послеоперационном периоде. Суммарный балл IPSS мог варьироваться от 0 до 35, при этом о наиболее тяжёлых симптомах болезни свидетельствовала сумма баллов, равная 35. Значения шкалы QoL были распределены

на 3 категории, в которых индекс QoL равный 0 → 2 баллам соответствовал удовлетворительному качеству жизни, индекс QoL равный 3 баллам — приемлемому и индекс QoL равный 4 → 6 баллам — неудовлетворительному.

По данным опросника USS-PROM дополнительно анализировали субъективную оценку СНМП (домен СНМП и визуально-аналоговая шкала оценки струи мочи — шкала Peeling), а также изучали влияние симптомов на качество жизни, связанное с мочеиспусканием (блок КЖ-СНМП — шкала Likert) и общим состоянием здоровья (визуально-аналоговая шкала оценки уровня общего состояния здоровья — шкала Euro-QoL-VAS и индекс Euro-QoL-5D). Больные, имевшие цистостомический дренаж или уретральный катетер, отвечали только на вторую часть опросника, включающую визуально-аналоговую шкалу Euro-QoL-VAS и вопросы, касающиеся подвижности, самообслуживания, повседневной деятельности, боли / дискомфорта, тревоги / депрессии (индекс Euro-QoL-5D). Версия USS-PROM для оценки состояния мужчин после операции имела два дополнительных вопроса, характеризующих удовлетворённость пациентов результатами лечения.

Шкала PGI-I позволяла пациентам идентифицировать своё состояние здоровья на данный момент по сравнению с тем, каким оно было до операции по семи бальной градации от «намного лучше» до «намного хуже».

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics 25.0 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Показатели проверены на нормальность распределения с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Shapiro-Wilk. Рассчитаны значения описательного анализа. Функции безрецидивного течения болезни и расчёт накопительной вероятности развития рецидива изучены с помощью анализа Kaplan-Meier. При оценке до- и послеоперационных показателей рассчитывали средние значения различий (Δ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Удовлетворённость пациентов результатом операции изучали в зависимости от таких клинических показателей, как возраст, индекс массы тела, этиология, протяжённость и локализация стриктур,

наличие цистостомы, длительность заболевания, предшествующее лечение (булжирование, эндоскопические и открытые операции на уретре в анамнезе), развитие хирургических осложнений и рецидивов стриктур. При тестировании гипотез использовали критерий знакового ранга Wilcoxon, Student t test для независимых выборок, а также Mann-Whitney U test. Принятые уровни значимости $p < 0,05$ и $p < 0,01$ при $\alpha = 0,05$ и $\alpha = 0,01$.

Результаты

Характеристика пациентов. Средний возраст пациентов составил $43,03 \pm 15,31$ (18 – 84) лет. Из общего числа пациентов 39 (53,4%) имели пенильные стриктуры, 7 (9,6%) — бульбарные, 15 (20,5%) пенильно-бульбарные и 12 (16,4%) — многофокусные. Средняя протяжённость стриктур составила $7,27 \pm 3,26$ (2 – 18) см. Длительность заболевания — $7,87 \pm 8,99$ (0,25 – 45) лет. Первичные стриктуры диагностированы у 25 (34,2%) пациентов, а 48 (65,8%) имели в анамнезе различные виды открытых и эндоскопических вмешательств, приведших к рецидиву заболевания. Среди первичных этиологических факторов преобладали стриктуры, развившиеся в результате ятрогенных (29 (39,7%)) и воспалительных (24 (32,9%)) повреждений, травматические стриктуры выявлены у 14 (19,2%) мужчин, идиопатические — у 6 (8,2%). Самостоятельное мочеиспускание было сохранено у 54 (74,0%) пациентов, 19 (26,0%) имели цистостому.

Хирургические результаты. Многоэтапная хирургия позволила восстановить самостоятельное мочеиспускание в 71 (97,3%) наблюдении, включая случаи, потребовавшие повторного хирургического вмешательства по устранению осложнений, развившихся на различных сроках после промежуточных этапов уретропластики (25 (34,2%) пациентов) и рецидивов стриктур, диагностированных после заключительного этапа уретропластики (19 (26,0%) пациентов). Множительная оценка Kaplan-Meier показала, что наибольший риск рецидива заболевания наблюдается в течение первых месяцев наблюдения. Минимальная накопительная вероятность развития рецидива составляет 0,7 и остаётся постоянной после 57 месяцев наблюдения (рис. 1).

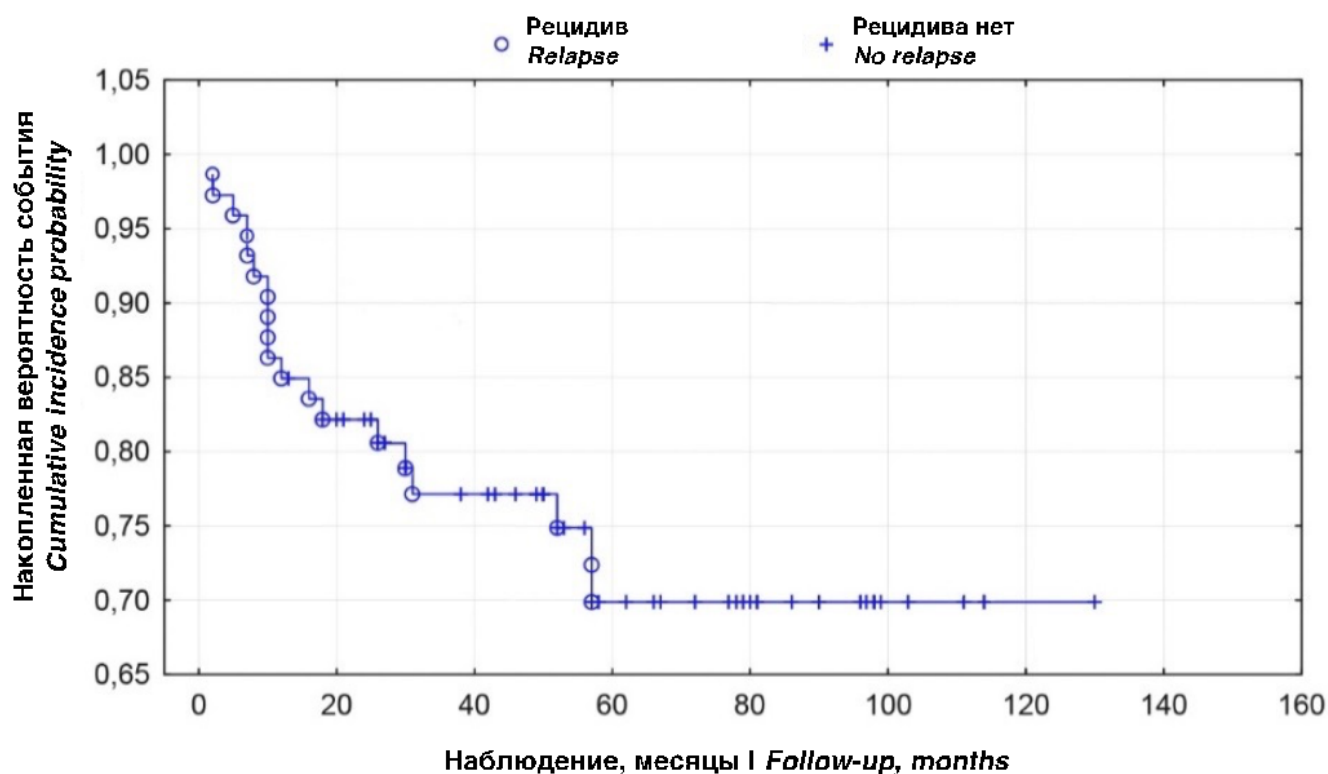


Рисунок 1. Оценка сроков развития рецидивов уретры согласно анализу Kaplan-Meier для пациентов перенесших многоэтапную уретропластику

Figure 1. Timing of urethral recurrence according to Kaplan-Meier multi-scoring for patients undergoing multi-stage urethroplasty

Функциональные результаты. Анализ данных урофлоуметрии выявил значительное повышение скоростных параметров мочеиспускания после операции в сравнении с дооперационными показателями ($Q_{\max}$: 8,1 vs 19,1 мл/с, $p < 0,0001$; Q_{ave} : 5,5 vs 10,7 мл/с; $p = 0,0004$) и уменьшение постмикционного объема мочи (PVR:

62,4 vs 18,6 мл, $p < 0,0001$) (табл. 1).

Субъективные результаты. Опросник IPSS-QoL. Средний суммарный балл IPSS снизился с 18,7 до 5,7 баллов, индекс QoL — с 4,3 до 1,8 баллов (табл. 2). При распределении индекса QoL на три категории отмечено, что до операции ни один из пациентов не считал своё качество жизни, связанное

Таблица 1. Показатели урофлоуметрии с определением остаточной мочи

Table 1. Uroflowmetry values and post-void residual urine volume

Показатели Characteristics	Значения до операции Preoperative	Значения после операции Postoperative	p	Среднее значение различий M difference	95% ДИ среднего значения различий 95% CI for M difference
	M ± SD (max – min)				
$Q_{\max}$, мл/с ml/s	8,14 ± 3,74 (2,1 – 16,5)	19,08 ± 2,65 (14,9 – 28,3)	< 0,0001	9,9	6,77 – 17,13
Q_{ave} , мл/с ml/s	5,45 ± 2,75 (1,1 – 12,3)	10,74 ± 1,96 (6,9 – 16,4)	0,0004	4,3	5,87 – 9,32
PVR, мл ml	62,4 ± 55,6 (5 – 230)	18,6 ± 15,4 (5 – 53)	< 0,0001	-48,8	-89 – -10,27

Примечание. M — среднее значение; SD — стандартное отклонение; max – min — минимальное и максимальное значения; ДИ — доверительный интервал; $Q_{\max}$ — максимальная скорость потока мочи; Q_{ave} — средняя скорость потока мочи; PVR — объем остаточной мочи

Note. M — mean; SD — standard deviation; max – min — minimum and maximum values; CI — confidence interval; $Q_{\max}$ — maximum urine flow rate; Q_{ave} — average urine flow rate; PVR — postvoid residual volume;

Таблица 2. Показатели опросника IPSS с оценкой QoL
Table 2. IPSS and QoL scores

Показатели Characteristics	Значения до операции Preoperative	Значения после операции Postoperative	p	Среднее значение различий M difference	95% ДИ среднего значения различий 95% CI for M difference
	M ± SD (max – min) баллы score				
IPSS	18,65 ± 5,90 (8 – 32)	19,08 ± 2,65 (14,9 – 28,3)	< 0,0001	-13,4	-17,4 – -6,3
QoL	4,27 ± 1,26 (3 – 6)	10,74 ± 1,96 (6,9 – 16,4)	< 0,0001	-2,5	-3,7 – -1,9

Примечание. М — среднее значение; SD — стандартное отклонение; max – min — минимальное и максимальное значения; ДИ — доверительный интервал; IPSS — международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах / International Prostate Symptom Score; QoL — шкала оценки качества жизни, связанного с расстройствами мочеиспускания / Quality of life

Note. M — mean; SD — standard deviation; max – min — minimum and maximum values; CI — confidence interval; IPSS — International Prostate Symptom Score; QoL — Quality of life

с мочеиспусканием, удовлетворительным (индекс QoL 0 → 2), 13,0% считали его приемлемым (индекс QoL = 3) и 87,0% — неудовлетворительным (индекс QoL 4 → 6). После хирургического лечения 85,3% расценили качество жизни как удовлетворительное, 14,7% — приемлемое, и ни один пациент не считал его неудовлетворительным.

Опросник USS-PROM. Сравнительный анализ до- и послеоперационных результатов анкетирования с использованием опросника USS-PROM также продемонстриро-

вал улучшение показателей, оценивающих СНМП, а также качество жизни, связанного с мочеиспусканием и общим состоянием здоровья (табл. 3).

Оценка удовлетворённости результатом операции показала, что 57 (81,4%) пациентов были «очень довольны» (45,7%) или «удовлетворены» (35,7%) исходом хирургии, 13 (18,6%) — «неудовлетворены» (14,3%) или «совсем не удовлетворены» (4,3%). Причиной неудовлетворённости шести (8,6%) мужчин явилось появление новых проблем

Таблица 3. Показатели опросника USS-PROM
Table 3. USS-PROM scores

Показатели Characteristics	Значения до операции Preoperative	Значения после операции Postoperative	p	Среднее значение различий M difference	95% ДИ среднего значения различий 95% CI for M difference
	M ± SD (max – min) баллы score				
СНМП* LUTS*	12,9 ± 3,45 (9 – 24)	3,4 ± 2,0 (0 – 12)	< 0,0001	-9,4	-10,1 – -6,2
Шкала Пилинга* Peeling's picture*	3,6 ± 0,43 (3 – 4)	1,7 ± 0,37 (1 – 3)	< 0,0001	-1,8	-1,9 – -1,3
КЖ-СНМП* LUTS-QOL*	2,6 ± 0,67 (2 – 3)	0,6 ± 0,13 (0 – 2)	< 0,0001	-2,0	-2,4 – -1,9
Индекс EQ-5D Index EQ-5D	0,73 ± 0,08 (0,3 – 0,9)	0,91 ± 0,12 (0,6 – 1,0)	0,025	0,2	20,8 – 27,3
EQ-VAS	68,0 ± 5,89 (40 – 80)	88,1 ± 4,37 (60 – 100)	0,004	19,9	0,1 – 0,2

Примечание. М — среднее значение; SD — стандартное отклонение; max – min — минимальное и максимальное значения; ДИ — доверительный интервал; СНМП — симптомы нижних мочевых путей; КЖ-СНМП — качество жизни, ассоциированное с симптомами нижних мочевых путей (шкала Likert); EQ-5D — индекс общего состояния здоровья «EuroQol-5 dimension»; EQ-VAS — визуально-аналоговая шкала оценки уровня общего состояния здоровья «EuroQol-visual analog scales»

* Включает только пациентов, которые могли опорожнить мочевой пузырь самостоятельно

Note. n — number of patients; M — mean; S — standard deviation; max – min — minimum and maximum values; CI — confidence interval; LUTS — lower urinary tract symptoms; LUTS-QOL — LUTS-specific quality of life (Likert scale); EQ-5D — EuroQol-5 dimension; EQ-VAS — EuroQol-visual analog scales

* Includes only patients who were able to self-urinate preoperatively

— постмикционного дриблинга, искривления угла и косметических дефектов кожи полового члена при общем улучшении качества мочеиспускания. Пятеро (7,1%) мужчин отметили, что качество их мочеиспускания после операции не улучшилось, и двое (2,9%) пациентов посчитали, что после операции не только не улучшилось качество мочеиспускания, но и появились новые проблемы. При этом умеренное негативное влияние симптомов нарушения мочеиспускания на качество жизни отмечали 9 (12,9%) опрошенных.

Анализ связи между удовлетворённостью пациентов результатом хирургии и различными клиническими показателями показал, что пациенты с цистостомой значительно чаще были «очень довольны» или «удовлетворены» результатом многоэтапной уретропластики, чем те, кто мог мочиться до операции самостоятельно. Также отсутствие хирургических осложнений, требующих повторного хирургического вмешательства на уретре и / или перманентного бужирования, явилось значимым предиктором положительной оценки удовлетворённости, в то время как само наличие осложнений не имело значимого влияния на удовлетворённость, как и наличие рецидива (табл. 4).

Шкала PGI-I. Опрос пациентов с использованием шкалы PGI-I показал, что их состояние в целом после операции по сравнению с тем, каким оно было до операции, стало «намного лучше» в 34 (48,6%) случаях, «гораздо лучше» — в 19 (27,1%), «немного лучше» — в 10 (14,3%), осталось «без изменений» — в 4 (5,7%), стало «немного хуже» — в 3 (4,3%) и ни один пациент не показал, что состояние стало «гораздо хуже» или «намного хуже».

Обсуждение

Определение того, что составляет успех уретропластики, широко варьируется в литературе [1]. Традиционно перспективой «успешной» пластики уретры является отсутствие необходимости в повторных хирургических вмешательствах и / или перманентном бужировании. Более 75% литературы, опубликованной в период с 2000 по 2008 год, содержит данную дефиницию в качестве основной трактовки эффективности уретропластик во многом ввиду простоты количественной оценки [12]. Однако такое определение не учитывает функциональные результаты операций и тем более оценки, данные пациентами, включая качество жизни, связанное со здоровьем

Таблица 4. Связь между удовлетворённостью пациентов результатом операции и отдельными клиническими параметрами

Table 4. Relationship between patient's satisfaction with the surgery outcomes and selected clinical parameters

Показатели <i>Characteristics</i>	«Очень довольны» или «удовлетворены» “ <i>Very satisfied</i> ” or “ <i>Satisfied</i> ” (n = 57; n (%))	«Неудовлетворены» или совсем не удовлетворены “ <i>Unsatisfied</i> ” or “ <i>very unsatisfied</i> ” (n = 13; n (%))	p
Цистостома <i>Cystostomy</i>			
Нет <i>No</i>	39 (76,5%)	12 (23,5%)	0,02
Да <i>Yes</i>	18 (94,7%)	1 (5,3%)	
Осложнения <i>Complications</i>			
Нет <i>No</i>	31 (88,6%)	4 (11,4%)	0,114
Да <i>Yes</i>	26 (74,3%)	9 (25,7%)	
Хирургия при осложнениях <i>Surgery for complications</i>			
Нет <i>No</i>	12 (52,2%)	11 (47,8%)	0,004
Да <i>Yes</i>	45 (95,7%)	2 (4,3%)	
Рецидив стриктуры <i>Stricture recurrence</i>			
Нет <i>No</i>	46 (88,5%)	6 (11,5%)	0,062
Да <i>Yes</i>	11 (61,1%)	7 (38,9%)	

Примечание. n — количество пациентов
Note. n — number of patients

вообще и мочеиспусканием в частности. К примеру, известны случаи, когда после пластики уретры пациенты испытывают существенные беспокойства из-за подтекания мочи или стойкой дизурии и в целом недовольны своим хирургическим опытом, но при этом не имеют анатомических сужений уретры или необходимости повторного вмешательства.

Другим распространённым неинвазивным методом оценки и контроля результатов уретропластик служат показатели урофлоуметрии [3]. Однако скоростные параметры мочеиспускания никогда не использовались в качестве самостоятельного инструмента для скрининга рецидива стриктур и, как правило, требуют дополнительной оценки с применением лучевых и эндоскопических исследований. А. F. Morey et al. (1998) были первыми, кто использовал данные урофлоуметрии и ретроградной уретрографии в корреляции со шкалой симптомов американской урологической ассоциации / American Urological Association Symptom Score (AUA-SS), также известной, как опросник IPSS. У пациентов с рентгенологическими признаками успешной реконструкции уретры авторы наблюдали значительное снижение суммарного балла AUA-SS (26,9 против 5,1 баллов; $p < 0,0001$) и обратную корреляционную связь между баллами AUA-SS и максимальной скоростью потока мочи ($r = -0,712$; $p < 0,0001$), заключив, что суммарный балл симптомов AUA-SS имеет клиническую валидность в качестве дополнительного инструмента оценки результатов уретропластики [13].

Позже опросник AUA-SS или IPSS стал широко применяться во многих исследованиях, изучающих функциональные аспекты уретральной хирургии, но, разработанный специально для пациентов с гиперплазией простаты, он не позволяет адекватно оценивать все симптомы, обусловленные стриктурой уретры, несмотря на их очевидную схожесть. Так, G.R. Nuss et al. (2012) выяснили, что у пациентов со стриктурами уретры до 21% симптомов не будет выявлено при анкетировании с помощью опросника IPSS [14].

Первый утверждённый опросник, разработанный для мужчин, перенесших хирургическое лечение стриктур передней уретры, был представлен в 2011 году группой учёных Великобритании — Patient-reported Outcome Measure for Urethral Stricture

Surgery (USS-PROM) [15]. Данный опросник позволяет оценить эффективность уретропластик с точки зрения пациентов, выражая в количественном (балльном) эквиваленте их субъективное восприятие в отношении не только симптомов заболевания, но и качества жизни, связанного с мочеиспусканием и уровнем общего здоровья, а также удовлетворённость лечением.

В настоящее время опросник имеет версии на различных языках мира и применяется во многих странах. В России этнолингвистическая адаптация русскоязычной версии опросника USS-PROM проведена в 2015 году группой исследователей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского [16]. Позже авторы опубликовали исследование, в котором оценили эффективность различных методов оперативного лечения стриктур передней уретры на основании оценок, данных пациентами при анкетировании с помощью опросника USS-PROM [17]. В общей группе пациентов независимо от техник уретропластики среднее значение домена СНПМ после оперативного лечения составило 7,4 балла, индекса шкалы Peeling — 2,3 баллов. Наше исследование продемонстрировало более благополучные показатели тяжести симптомов (3,4 и 1,7 баллов) в сравнении с данными российских коллег [17] и сопоставимые с результатами авторов опросника — 3,0 и 1,8 баллов соответственно [15]. Умеренное или сильное негативное влияние остаточных симптомов нарушения мочеиспускания на качество жизни отмечали 11% и 19% пациентов российского и британского исследований в сравнении с 12,9% нашей выборки. Наименьшие баллы шкалы Euro-Qol-VAS и индекс Euro-Qol-5D отмечены в исследовании российских коллег (73 и 0,79 балла), наивысшие — в нашем (88,1 и 0,91 балла), британские пациенты оценили состояние своего здоровья по шкале Euro-Qol-VAS на 81 балл, а их индекс Euro-Qol-5D составил 0,87 баллов. Однако удовлетворённость наших пациентов, подвергнутых исключительно многоэтапным уретропластическим, была несколько ниже (81,4%) по сравнению с сериями наблюдений А. Н. Шибяева и соавт. (2016) и М. J. Jackson et al. (2011), в которых она составляла 86,7% и 96% соответственно и относилась к различным методикам уретральной хирургии от эндоскопических до буккальных пластик уретры

[15, 17]. Можно предположить, что данный факт связан с большим количеством осложнений и рецидивов, отмечавшихся у пациентов со сложными стриктурами, либо обусловлен длительностью лечения.

Таким образом, тенденции развития понятия эффективности уретральной хирургии выявляют возрастающую значимость субъективной составляющей, которая позволяет существенно дополнить объективную картину заболевания и состояния больного в процессе лечения и скрининга рецидива стриктур. Любая уретропластика в итоге должна служить улучшению общего качества жизни

пациентов, а высокая эффективность уретропластик — это баланс между удовлетворением ожиданий и восприятий пациентов и тем, что хирурги считают успехом операции.

Заключение

Многоэтапные аугментационные и заместительные уретропластики при сложных стриктурах передней уретры по объективным параметрам достигают эффективности в 97,3% случаев и сопровождаются высокими уровнями качества жизни и степени удовлетворенности пациентов при многолетнем наблюдении.

Список литературы | References

- 1 Lucas ET, Koff WJ, Rosito TE, Berger M, Bortolini T, Neto BS. Assessment of satisfaction and Quality of Life using self-reported questionnaires after urethroplasty: a prospective analysis. *Int Braz J Urol.* 2017;43(2):304-310. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0207>
- 2 Bertrand LA, Voelzke BB, Elliott SP, Myers JB, Breyer BN, Vanni AJ, McClung CD, Tam CA, Warren GJ, Erickson BA; Trauma and Urologic Reconstruction Network of Surgeons. Measuring and Predicting Patient Dissatisfaction after Anterior Urethroplasty Using Patient Reported Outcomes Measures. *J Urol.* 2016;196(2):453-61. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.01.117>
- 3 Erickson BA, Breyer BN, McAninch JW. The use of uroflowmetry to diagnose recurrent stricture after urethral reconstructive surgery. *J Urol.* 2010;184(4):1386-90. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.06.015>
- 4 Yeung LL, Brandes SB. Urethroplasty practice and surveillance patterns: a survey of reconstructive urologists. *Urology.* 2013;82(2):471-5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.03.069>
- 5 Амирбеков Б.Г., Коган М.И., Митусов В.В., Мирзаев З.А., Костеров М.В. Динамика качества жизни после хирургии стриктуры уретры у мужчин. *Вестник урологии.* 2019;7(2):5-13. Amirbekov B.G., Kogan M.I., Mitusov V.V., Mirzayev Z.A., Kosterov M.V. Quality of life dynamics in men after urethral stricture surgery. *Vestnik Urologii.* 2019;7(2):5-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-2-5-13>
- 6 Vetterlein MW, Gödde A, Zumstein V, Gild P, Marks P, Soave A, Meyer CP, Riechardt S, Dahlem R, Fisch M, Kluth LA; Trauma and Reconstructive Urology Working Party of the European Association of Urology Young Academic Urologists. Exploring the intersection of functional recurrence, patient-reported sexual function, and treatment satisfaction after anterior buccal mucosal graft urethroplasty. *World J Urol.* 2021;39(9):3533-3539. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03648-y>
- 7 Redmond E, Bekkema J, Rourke K. Comprehensive Prospective Assessment of Patient-reported Outcomes Following Urethroplasty. *Urology.* 2020;141:162-167. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.02.034>
- 8 Усупбаев А.Ч., Курбаналиев Р.М., Акылбек С., Стамбекова К.Н., Муканбаев К. Стриктуры уретры, вызванные склероатрофическим лихеном: оценка качества жизни пациентов после буккальной уретропластики. *Вестник урологии.* 2022;10(2):78-86. Usupbaev A.C., Kurbanaliev R.M., Akylbek S., Stambekova K.N., Mukanbaev K. Urethral strictures caused by lichen sclerosus: evaluation of patient quality of life after buccal urethroplasty. *Vestnik Urologii.* 2022;10(2):78-86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-2-78-86>
- 9 Коган М.И., Глухов В.П., Ильяш А.В., Митусов В.В., Чибичян М.Б. Сложные стриктуры спонгиозной уретры с многоэтапным лечением: прогнозирование риска рецидива. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2022;15(1):136-141. Kogan M.I., Glukhov V.P., Ilyash A.V., Mitusov V.V., Chibichyan M.B. Complex spongy urethral strictures with multistage treatment: predicting the recurrence risk. *Experimental and Clinical Urology.* 2022;15(1):136-141. (In Russ.) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-136-141>
- 10 Lumen N., Campos-Juanatey F., Dimitropoulos K., Greenwell T., Martins F.E., Osman N., Riechardt S., Waterloos M. Urethral Strictures In: *EAU Guidelines.* Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands, 2022. <https://uroweb.org/guidelines/urethral-strictures>
- 11 Глухов В.П., Коган М.И., Ильяш А.В., Бугаенко В.А. Сравнительный анализ пациентов со стриктурами спонгиозной уретры, подлежащих многоэтапной уретропластике или постоянной уретростомии. *Урология.* 2022;(4):10-14. Glukhov V.P., Kogan M.I., Ilyash A.V., Bugaenko V.A. Comparative analysis of patients with spongy urethral strictures undergoing multistage urethroplasty or permanent urethrostomy. *Urologiia.* 2022;(4):10-14. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2022.4.10-14>
- 12 Meeks JJ, Erickson BA, Granieri MA, Gonzalez CM. Stricture recurrence after urethroplasty: a systematic review. *J Urol.* 2009;182(4):1266-70. <https://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.06.027>
- 13 Morey AF, McAninch JW, Duckett CP, Rogers RS. American Urological Association symptom index in the assessment of urethroplasty outcomes. *J Urol.* 1998;159(4):1192-4. PMID: 9507830
- 14 Nuss GR, Granieri MA, Zhao LC, Thum DJ, Gonzalez CM. Presenting symptoms of anterior urethral stricture dis-

- ease: a disease specific, patient reported questionnaire to measure outcomes. *J Urol.* 2012;187(2):559-62.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.043>
- 15 Jackson MJ, Sciberras J, Mangera A, Brett A, Watkin N, N'dow JM, Chapple CR, Andrich DE, Pickard RS, Mundy AR. Defining a patient-reported outcome measure for urethral stricture surgery. *Eur Urol.* 2011;60(1):60-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.003>
- 16 Базаев В.В., Шибает А.Н., Павлова Ю.В. Валидация русскоязычной версии опросника для оценки эффективности хирургического лечения пациентов со стриктурами передней уретры Patient-Reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery (PROM-USS): результаты пилотного исследования. *Урология.* 2015;5:15-21.
- Bazaev V.V., Shibaev A.N., Pavlova Yu.V. Validation of the Russian Version of the Questionnaire to Assess the Effectiveness of Surgical Treatment of Patients with Anterior Urethral Stricture (Patient-Reported Outcome Measure for Urethral Stricture Surgery (PROM-USS): a Pilot Study. *Urologiya.* 2015;5:15-21. (In Russ.)
EDN: [UYMTNB](#)
- 17 Шибает А.Н., Базаев В.В., Павлова Ю.В. Качество жизни как критерий эффективности оперативного лечения стриктур передней уретры. *Урология.* 2016;5:32-36. Shibaev A.N., Bazaev V.V., Pavlova Yu.V. Quality of life as an effectiveness criterion of surgical treatment for anterior urethral strictures. *Urologiya.* 2016;5:32-36. (In Russ.)
EDN: [XBKFGJ](#)

Сведения об авторах | Information about the authors

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

г. Ростов-на-Дону, Россия

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

Rostov-on-Don, Russia

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

docc.gvp@yandex.ru

Анна Владимировна Ильяш — 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

Anna V. Ilyash — M.D., Cand.Sc.(Med); Assist.Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University

Rostov-on-Don, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-8433-8567>

annailyash@yandex.ru

Кирилл Сергеевич Васильев — учебный ординатор ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия

Kirill S. Vasilev — Resident, Rostov State Medical University

Rostov-on-Don, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-6171-9391>

intinios@gmail.com

Никита Владимирович Слюсаренко — учебный ординатор ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия

Nikita V. Slyusarenko — Resident, Rostov State Medical University

Rostov-on-Don, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-8394-8208>

nslyusarenko@gmail.com

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

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>

dr.ruslan.ismailov@gmail.com

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

г. Ростов-на-Дону, Россия

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

Rostov-on-Don, Russian Federation

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

mvv55@list.ru

Дмитрий Владимирович Сизякин — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия

Dmitriy V. Sizyakin — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology course), Rostov State Medical University

Rostov-on-Don, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-9627-2582>

dsiziakin@mail.ru

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

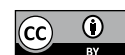
г. Ростов-на-Дону, Россия

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>

dept_kogan@mail.ru



Эффективность рекомбинантного интерферона α -2b у пациентов с хроническим рецидивирующим простатитом, перенесших COVID-19

© Халид С. Ибишев¹, Юлия Л. Набока¹, Павел А. Крайний²,
Ирина А. Гудима¹, Александр Д. Плякин³, Ян О. Прокоп¹, Анна В. Ильяш¹

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

² ООО «Медицинский центр «Профессионал»
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 26-я линия, д. 47/4

³ МБУЗ Городская больница скорой медицинской помощи им. В. И. Ленина г. Шахты
346500, Россия, Ростовская обл., г. Шахты, ул. Шевченко, д. 153

Аннотация

Введение. Тактика ведения и лечения пациентов с хроническим рецидивирующим бактериальным простатитом (ХРБП) в некоторых случаях является сложной задачей для практикующего уролога, поскольку существует глобальная проблема множественной лекарственной устойчивости, усугубившаяся на фоне пандемии COVID-19.

Цель исследования. Изучить эффективность рекомбинантного интерферона α -2b у пациентов с хроническим рецидивирующим простатитом и перенесённым COVID-19 на фоне множественной антибиотикорезистентности микроорганизмов, верифицированных в секрете предстательной железы.

Материалы и методы. Проведён анализ лечения 52 пациентов с ХРБП, в зависимости от проводимой терапии разделённых на три группы. Пациентам группы 1 ($n = 18$) проводили антибактериальную терапию (АБТ): левофлоксацин — 500 мг перорально 1 р/сут в течение 28 дней. Пациентам группы 2 ($n = 18$) получали комбинированную терапию: АБТ, дополненную рекомбинантным интерфероном α -2b с антиоксидантным комплексом витаминов Е и С («Виферон®», суппозитории ректальные) — 3000000 МЕ ректально 2 р/сут с интервалом 12 часов в течение 28 дней. Пациентам группы 3 ($n = 16$) проводили монотерапию рекомбинантным интерфероном α -2b с антиоксидантным комплексом витаминов Е и С («Виферон®») по вышеописанной схеме. Период наблюдения составил 6 месяцев с мониторингом клинико-лабораторных показателей, оценённых до лечения, через 1, 3 и 6 месяцев от начала терапии.

Результаты. При мониторинге клинической картины и лабораторных показателей, через 1 месяц после лечения отмечалось достоверное снижение симптомов заболевания во всех исследуемых группах, однако через 3 и 6 месяцев данная тенденция прослеживалась только у пациентов групп 2 и 3, которые в качестве терапии получали рекомбинантный интерферон α -2b с антиоксидантным комплексом (витаминами Е и С).

Выводы. Включение рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантным комплексом витаминов Е и С в состав стандартной терапии ХРБП позволяет нормализовать у большинства пациентов как клинические, так и лабораторные показатели.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит; секрет простаты; цитокины; иммунотерапия; интерфероны

Аббревиатуры: коагулазоотрицательные стафилококки (КОС); колоние-образующие единицы на миллилитр (КОЕ/мл); максимальная скорость мочеиспускания ($Q_{\max}$); секрет предстательной железы (СПЖ); трансректальное ультразвуковое исследование (ТрУЗИ); опросник Национальных институтов здравоохранения – Индекс симптомов хронического простатита (The National Institutes of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index, NIH-CPSI); опросник Международная шкала симптомов простаты – Качество жизни (The International Prostate Symptom Score – Quality of Life, IPSS-QoL); хронический рецидивирующий бактериальный простатит (ХРБП)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года). **Этическое одобрение.** Исследование выполнено в рамках диссертационной работы одобренной Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава (Протокол № 16/17 от 05 октября 2017 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, на-

писание текста рукописи; Ю.Л. Набока — анализ и интерпретация данных, научное редактирование текста рукописи; П.А. Крайний — сбор и обработка данных; И.А. Гудима — проведение бактериологических исследований, анализ и интерпретация данных; А.Д. Плякин — сбор и обработка данных; Я.О. Прокоп — обзор литературы; А.В. Ильяш — софтверная поддержка, критический обзор.

✉ **Корреспондирующий автор:** Халид Сулейманович Ибишев; e-mail: ibishev22@mail.ru

Поступила в редакцию: 23.08.2022. **Принята к публикации:** 08.11.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Ибишев Х.С., Набока Ю.Л., Крайний П.А., Гудима И.А., Плякин А.Д., Прокоп Я.О., Ильяш А.В. Эффективность рекомбинантного интерферона α-2b у пациентов с хроническим рецидивирующим простатитом, перенесших COVID-19. *Вестник урологии*. 2022;10(4):32-42. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-32-42.

Treatment of post-COVID-19 patients with chronic recurrent prostatitis: efficacy of recombinant interferon α-2b medications

© Khalid. S. Ibishev¹, Yulia L. Naboka¹, Pavel A. Krainiy², Irina A. Gudima¹,
Alexandr D. Plyakin³, Jan O. Prokop¹, Anna V. Ilyash¹

1 Rostov State Medical University

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

2 Medical Center «Professional», Ltd.

47/4 26th line St., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

3 Lenin Shakhty City Emergency Hospital

153 Shevchenko St., Rostov Region, Shakhty, 346500, Russian Federation

Abstract

Introduction. The tactics of managing and treating patients with chronic recurrent bacterial prostatitis (CRBP) in some cases is a difficult-to-treat condition for a practicing urologist. This circumstance occurs because the disease has several predisposing factors, a complex and multifaceted pathogenesis, and certain difficulties in diagnosis and treatment.

Objective. To study the effectiveness of recombinant interferon α-2b medications in post-COVID-19 patients with chronic recurrent prostatitis against the background of antibiotic multi-drug resistance of microorganisms verified in prostate secretion.

Materials and methods. The treatment of 52 post-COVID-19 patients with CRBP was analyzed, divided into three therapy-dependent groups. Group 1 patients (n = 18) received antibiotic therapy (ABT): Levofloxacin 500 mg q.d. PO for 28 days. Group 2 patients (n = 18) underwent combined therapy: ABT supplemented with recombinant interferon α-2b with an antioxidant complex of vitamins E and C ("Viferon®" rectal suppositories) 3.000.000 IU b.i.d. PR q12h for 28 days. Group 3 patients (n = 16) received monotherapy with recombinant interferon α-2b with an antioxidant complex of vitamins E and C ("Viferon®" rectal suppositories) 3.000.000 IU b.i.d. PR q12h for 28 days. The follow-up period was 6 months with monitoring of clinical and laboratory parameters assessed before treatment, after 1, 3 and 6 months from the start of therapy.

Results. Based on the monitoring of the clinical picture and laboratory parameters, after 1 follow-up month, there was a significant decrease in the symptoms of the disease in all study groups. However, after 3 and 6 follow-up months, this trend was observed only in patients of groups 2 and 3 receiving recombinant interferon alfa-2b with an antioxidant complex (vitamins E and C).

Conclusions. Strengthening the standard CRBP-therapy with recombinant interferon α-2b with an antioxidant complex of vitamins E and C makes it possible to normalize both clinical and laboratory parameters in most patients.

Keywords: chronic bacterial prostatitis; prostate secretion; cytokines; immunotherapy; interferons

Abbreviations: chronic recurrent bacterial prostatitis (CRBP); coagulase-negative staphylococci (CoNS); colony-forming units per milliliter (CFU/ml); expressed prostate secretion (EPS); maximum urine flow rate (Qmax); the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index questionnaire (NIH-CPSI); the International Prostate Symptom Score — Quality of Life questionnaire (IPSS-QoL); transrectal ultrasound (TRUS)

Financing. The study was not funded. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests. **Ethical statement.** The study was designed and developed in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki (Revised in Fortaleza, Brasil, October 2013). **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University based on the evaluation of the developed research design (Protocol No. 16/17, dated October 5, 2017). **Authors' contribution:** Kh.S. Ibishev — supervision, study concept and design, data analysis and interpretation, drafting the manuscript; Yu.L. Naboka — data analysis and interpretation, scientific editing; P.A. Krainiy — data acquisition and processing; I.A. Gudima — laboratory bacteriological studies, data analysis and interpretation; A.D. Plyakin — data acquisition and processing; Ya.O. Prokop — literature review; A.V. Ilyash — software support, critical review.

✉ **Corresponding author:** Khalid Suleimanovich Ibishev; e-mail: ibishev22@mail.ru

Received: 08/23/2022. **Accepted:** 11/08/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Ibishev Kh.S., Naboka Yu.L., Krainiy P.A., Gudima I.A., Plyakin A.D., Prokop J.O., Ilyash A.V. Treatment of post-COVID-19 patients with chronic recurrent prostatitis: efficacy of recombinant interferon α-2b medications. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):32-42. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-32-42.

Введение

Тактика ведения и лечения пациентов с хроническим рецидивирующим бактериальным простатитом (ХРБП) в некоторых случаях является сложной задачей для практикующего уролога [1 – 3]. Данное обстоятельство обусловлено тем, что заболевание имеет ряд предрасполагающих факторов, сложный и многогранный патогенез, определённые трудности в диагностике [4 – 6].

В этиологической структуре ХРБП наиболее изучена бактериальная составляющая, но с достаточно узким спектром каузативных патогенов в основном представленных *Enterobacteriaceae* [7, 8]. Однако наличие бактерий в секрете предстательной железы (СПЖ) и моче в настоящее время рассматривается как вариант нормы, ибо парадигма об их стерильности опровергнута [7 – 9].

Проблема лечения ХРБП антибактериальными препаратами находится в контексте глобальной проблемы множественной лекарственной устойчивости, усугубившейся на фоне пандемии COVID-19 [10]. Поэтому, несмотря на использование современных методов диагностики, строгое соблюдение стандартов обследования и лечения пациентов с данной патологией в соответствии с рекомендациями European Association of Urology (EAU) и Российского общества урологов (РОУ) процент рецидивов заболевания остаётся высоким [9, 11, 12]. Кроме того, рост резистентности микроорганизмов обусловлен нерациональным и активным применением антибиотиков при «лёгких» инфекционных состояниях не только при урологических заболеваниях, но и при нозологиях инфекционного генеза других органов и систем [13]. Антибактериальная терапия ХРБП, особенно у пациентов, перенесших COVID-19, зачастую неэффективна, что диктует необходимость разработки и применения иных альтернативных методов лечения [10]. К последним, в частности, относят терапию рекомбинантным интерфероном α -2b [9].

Цель исследования: изучить эффективность рекомбинантного интерферона α -2b у пациентов с хроническим рецидивирующим простатитом и перенесенным COVID-19 на фоне множественной антибиотикорезистентности микроорганизмов, верифицированных в секрете предстательной железы.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование с включением 52 пациентов с ХРБП, перенёвших COVID 19, у которых верифицированные в СПЖ уропатогены обладали множественной антибиотикорезистентностью к рекомендуемым препаратам.

Критерии включения — возраст старше 18 лет, документально подтверждённый COVID 19, клинически и лабораторно подтверждённый диагноз ХРБП с лёгкой и умеренной симптоматикой по шкале NIH-CPSI, согласие пациента участвовать в исследовании.

Критерии исключения — наличие инфекций, передающихся половым путём и других заболеваний простаты (гиперплазия, рак), инфекционно-воспалительные заболевания мочевых путей и репродуктивных органов (везикулит, уретрит, пиелонефрит); инфравезикальные обструкции (стриктура уретры, склероз шейки мочевого пузыря, мочекаменной болезни и др.), аномалии со стороны мочевых путей и репродуктивных органов, сердечно-сосудистой, неврологической, эндокринной и других патологий, которые могли бы повлиять на результаты исследования, любые иммунодефицитные состояния, приём антибактериальных или других средств с антибактериальным, простатопротективным, противовоспалительным, иммуностимулирующим действием в течение 30 дней до включения в исследование.

Средний возраст пациентов составил $34,8 \pm 5,2$ лет, длительность заболевания ХРБП — $5,7 \pm 2,3$ года.

Для оценки клинико-лабораторных показателей на всех этапах исследования анализировали результаты анкетирования с использованием шкалы симптомов хронического простатита и синдрома тазовых болей у мужчин (The National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index, NIH-CPSI) и опросника «Международный индекс симптомов при заболеваниях простаты» (The International Prostate Symptom Score – Quality of Life, IPSS-QoL), а также проводили лабораторные и дополнительные методы обследования, такие как нативная и световая микроскопия СПЖ с окраской по Романовскому-Гимзе и бактериологическое исследование СПЖ, урофлоуметрия, трансректальное ультразвуковое исследование (ТрУЗИ).

Дизайн исследования включал три периода: скрининг, лечение, наблюдение. На этапе скрининга проводили комплексное клиническое обследование, направленное на оценку клиничко-лабораторных показателей заболевания до лечения. Всем пациентам до назначения различных вариантов терапии была определена антибиотикочувствительность микроорганизмов, выделенных из СПЖ в количестве ≥ 103 КОЕ/мл к рекомендованным препаратам [13].

В период лечения в зависимости от выбора терапии пациенты были разделены на три группы. Пациентам группы 1 ($n = 18$) проводили антибактериальную терапию (АБТ) — левофлоксацин 500 мг перорально 1 р/сут 28 дней, согласно рекомендациям РОУ; пациентам группы 2 ($n = 18$) проводили комбинированную терапию: АБТ, дополненную рекомбинантным интерфероном α -2b с антиоксидантным комплексом витаминов Е и С («Виферон®», суппозитории ректальные) в дозировке 3000000 МЕ ректально 2 р/сут с интервалом 12 часов в течение 28 дней; пациентам группы 3 ($n = 16$) проводили монотерапию рекомбинантным интерфероном α -2b с антиоксидантным комплексом витаминов Е и С («Виферон®», суппозитории ректальные) по вышеописанной схеме.

Период наблюдения составил 6 месяцев с мониторингом клиничко-лабораторных показателей, оценённых до лечения, через 1, 3 и 6 месяцев от начала терапии. До лечения группы были сопоставимы по ряду показателей.

Статистический анализ. Результаты исследования были структурированы с использованием Microsoft Office® Excel 2010 («Microsoft Corp.», Redmond, WA, USA). Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета Statistica ver.10.2 («StatSoft Inc.», Tulsa, OK, USA). Оценку соответствия распределения признаков закону нормального распределения проводили с применением критерия Shapiro-Wilk. В силу отсутствия у большинства показателей нормального распределения числовые данные представлены значением медианы ($Q_2 = Me$), первым и третьим квартилями в формате $Me [Q_1; Q_3]$. Различия числовых показателей между группами оценивали с помощью Mann-Whitney U test, значимость различий между значениями показателей на различных этапах исследования по сравнению с исходными значениями

определяли с применением критерия Wilcoxon. Пороговый уровень значимости установлен на уровне $p < 0,05$ при $\alpha = 0,05$.

Статистическая обработка результатов бактериологического исследования проведена с использованием пакета прикладных программ IBM® SPSS Statistics 26.0 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). По данным о 52 пациентах рассчитаны частоты обнаружения (%) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ), описательные статистики уровней обсеменённости (средние значения (M) с 95% ДИ, стандартные отклонения ($\pm SD$), медиана ($Q_2 = Me$), минимум-максимум ($min - max$), межквартильный размах [$Q_1; Q_3$]).

Результаты

У всех пациентов в СПЖ регистрировали различные варианты аэробно-анаэробных композиций микроорганизмов. Всего было выделено 27 таксонов микробиоты. Аэробный кластер был представлен 16 родами и / или видами, анаэробный — 11. Среди аэробных таксонов (табл. 1) во всех случаях регистрировали коагулазоотрицательные стафилококки (КОС). Спектр выделенных каузативных патогенов распределился по вектору *Enterococcus spp.* (44,3%) → *Staphylococcus aureus* (26,9%) → *Enterobacteriaceae* (13,4%). В анаэробном кластере микробиоты преобладали *Eubacterium spp.*

Уровень обсеменённости СПЖ колебался от 102 до 106 КОЕ/мл, Me -показатель ≥ 103 КОЕ/мл был у 7 (25,9%) таксонов. Однако для 21 таксона (77,8%) в некоторых случаях регистрировали обсеменённость СПЖ ≥ 103 КОЕ/мл. Показатели антибиотикочувствительности бактерий к левофлоксацину колебались от 16,7 (95% ДИ 3,01 – 56,35) до 33,3% (95% ДИ 6,15 – 79,23).

При оценке результатов лечения по шкале NIH-CPSI выявлено, что через 1 месяц терапии во всех группах отмечено снижение среднего значения суммы баллов со статистически значимыми различиями между группами 1, 2 и 3 ($p < 0,05$) (рис. 1). Через 1 месяц от начала терапии субъективные симптомы простатита снизились у пациентов группы 1 с $16,3 \pm 2,5$ до $8,3 \pm 1,0$ баллов ($p < 0,05$), через 3 месяца после завершения терапии данный показатель составил $6,8 \pm 1,0$, а через 6 месяцев он увеличился по сравнению с предыдущим до $7,8 \pm 0,5$ ($p < 0,05$).

Таблица 1. Частота обнаружения бактерий и уровни обсеменённости секрета предстательной железы

Table 1. Identification frequency and microbial load of expressed prostate secretion

Микроорганизмы <i>Microorganisms</i>	Частота обнаружения, % <i>Identification frequency, %</i>	Обсеменённость, КОЕ/мл <i>Microbial load, CFU/ml</i>			
		Медиана <i>Median</i>	Стандартное отклонение <i>Standard deviation</i>	Минимум <i>Min</i>	Максимум <i>Max</i>
КОС CoNS:	100,0	2,00	0,91	2,00	4,60
<i>S. lentus</i>	40,0	2,00	0,72	2,00	5,00
<i>S. haemolyticus</i>	28,8	2,00	1,36	2,00	6,00
<i>S. warneri</i>	26,9	2,00	0,83	2,00	5,00
<i>S. saprophyticus</i>	13,5	2,00	0,49	2,00	3,00
<i>S. epidermidis</i>	5,8	2,00	1,15	2,00	4,00
Enterobacteriaceae:	13,4	4,00	1,97	2,00	6,00
<i>E. coli</i>	11,5	3,00	1,97	2,00	6,00
<i>K. oxytoca</i>	1,9	6,00	–	6,00	6,00
Enterococci:	44,3	3,00	1,07	2,00	4,50
<i>E. faecalis</i>	30,8	2,00	1,14	2,00	5,00
<i>E. faecium</i>	7,7	4,00	1,00	2,00	4,00
<i>Enterococcus spp.</i>	5,8	2,00	2,31	2,00	6,00
<i>Corynebacterium spp</i>	71,2	3,00	1,04	2,00	5,00
<i>S.aureus</i>	26,9	2,00	0,63	2,00	4,00
<i>Micrococcus spp.</i>	7,7	2,00	0,50	2,00	3,00
<i>Streptococcus spp.</i>	3,8	3,50	2,12	2,00	5,00
Анаэробы Anaerobes:	100,0	2,37	0,89	2,00	3,5
<i>Eubacterium spp.</i>	34,6	4,00	1,31	2,00	6,00
<i>Propionibacterium spp.</i>	25,0	2,00	0,97	2,00	5,00
<i>Peptococcus spp.</i>	23,1	2,00	0,39	2,00	3,00
<i>Veillonella spp.</i>	21,2	2,00	0,90	2,00	5,00
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	9,6	4,00	1,52	2,00	5,00
<i>Megasphaera spp.</i>	7,7	2,00	0,50	2,00	3,00
<i>Bifidobacterium spp.</i>	5,8	2,00	0,58	2,00	3,00
<i>Prevotella spp.</i>	1,9	2,00	–	2,00	2,00
<i>Bacteroides spp.</i>	1,9	2,00	–	2,00	2,00
<i>Fusobacterium spp.</i>	1,9	2,00	–	2,00	2,00
<i>Mobiluncus spp.</i>	1,9	2,00	–	2,00	2,00
Candida spp.:	5,8	2,00	–	2,00	2,00
<i>C. albicans</i>	3,8	2,00	–	2,00	2,00
<i>C. glabrata</i>	1,9	2,00	–	2,00	2,00

Примечание. КОС — коагулазоотрицательные стафилококки; КОЕ/мл — колониеобразующие единицы на миллилитр

Note. CoNS — coagulase-negative staphylococci; CFU/ml — colony-forming units per milliliter

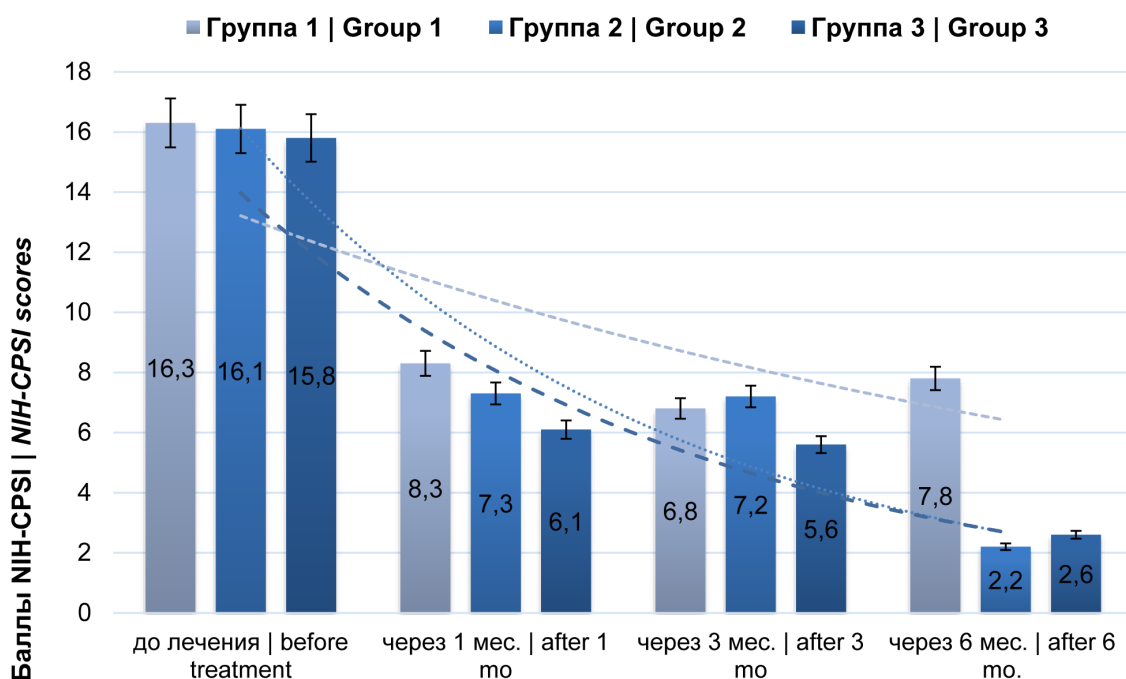


Рисунок 1. Динамика клинических проявлений (NIH-CPSI)
Figure 1. Dynamics of clinical manifestations (NIH-CPSI)

В группе 2 изучаемый показатель до лечения соответствовал $16,1 \pm 0,7$, через 1 месяц — $7,3 \pm 0,5$, через 3 месяца — $7,2 \pm 0,8$ и к 6 месяцам снизился до $2,2 \pm 0,2$ баллов ($p < 0,05$). В группе 3 средний показатель суммы баллов до начала лечения составил $15,8 \pm 1,2$, через 1 месяц — $6,1 \pm 0,5$, через

3 месяца — $5,6 \pm 0,8$, а к 6 месяцам снизился до $2,6 \pm 0,5$ баллов ($p < 0,05$).

При оценке симптомов по шкале IPSS среднее значение суммы баллов до лечения в группе 1 составило $5,3 \pm 1,0$ балла, в группе 2 — $8,5 \pm 1,0$, а в группе 3 — $7,0 \pm 1,0$ баллов. Через 1 и 3 месяца изучаемый показатель

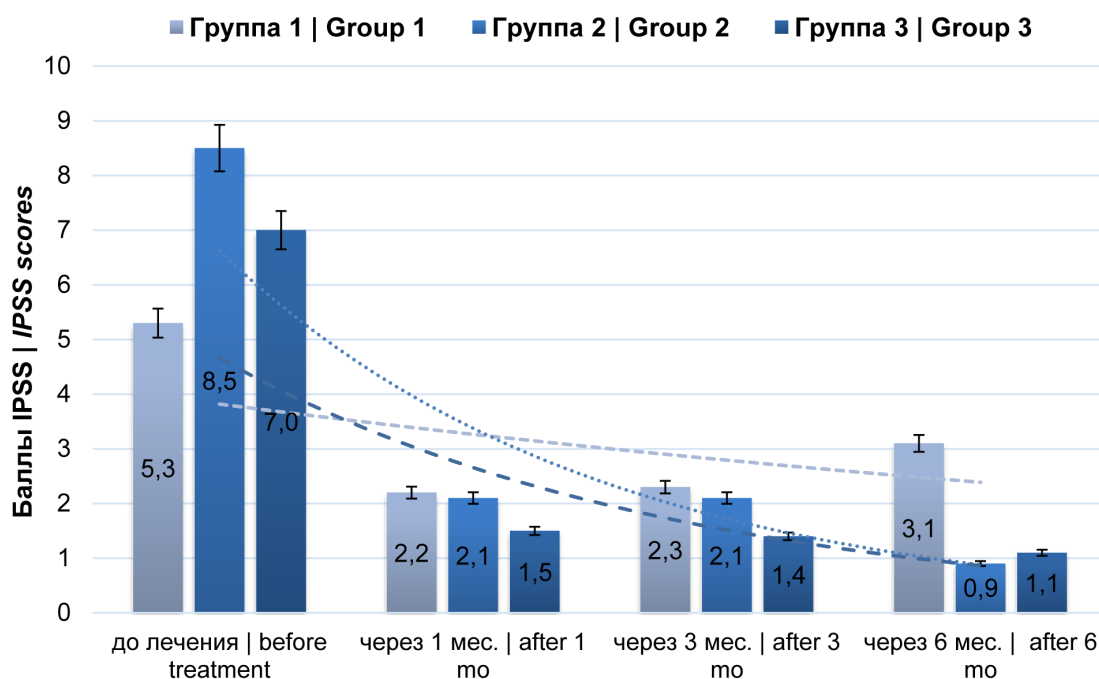


Рисунок 2. Динамика клинических проявлений (изолировано IPSS)
Figure 2. Dynamics of clinical manifestations (IPSS only)

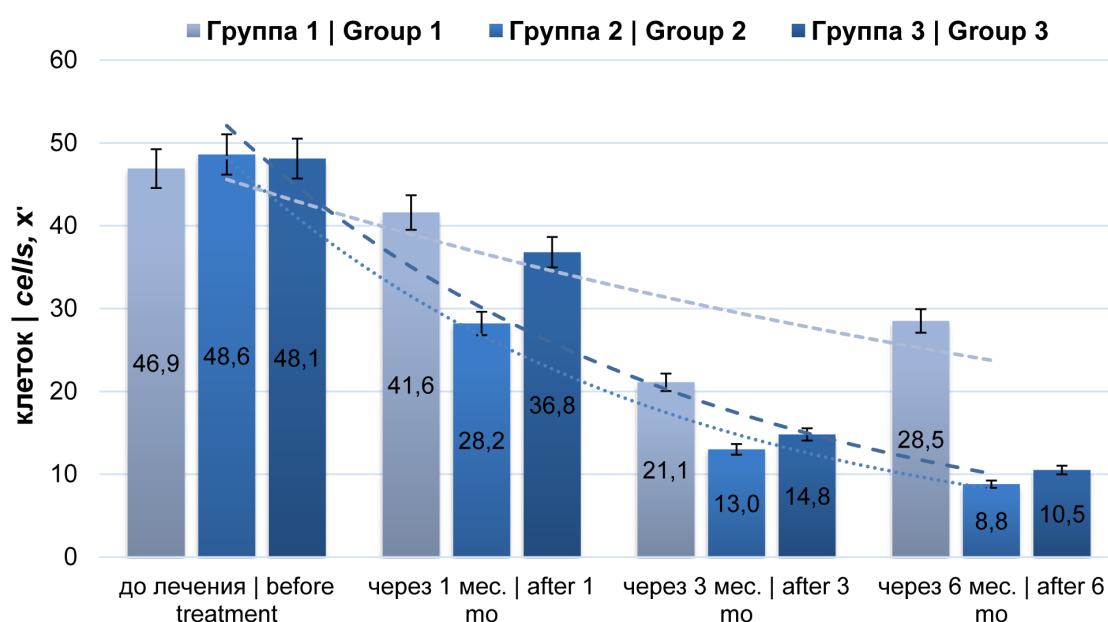


Рисунок 3. Динамика уровня лейкоцитов (микроскопическое исследование секрета простаты)
Figure 3. Dynamics of leukocytes count (microscopy of expressed prostate secretion)

снизился во всех группах. Однако к 6 месяцам наблюдения данный показатель в группе 1 имел тенденцию к росту ($p > 0,05$) — $3,1 \pm 1,0$ по сравнению с аналогичными показателями через 1 и 3 месяца, а в группах 2 и 3 — к снижению до $0,9 \pm 0,5$ и $1,1 \pm 0,5$ баллов соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2).

При анализе результатов микроскопического исследования СПЖ через 1 месяц от

начала терапии среднее значение уровня лейкоцитов достоверно снижалось ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными только во группе 2. Через 3 месяца изучаемый показатель снижался во всех группах, а через 6 месяцев в группе 1 имел тенденцию к повышению, а в группах 2 и 3 — к снижению и соответствовал формально-нормативным (рис. 3).

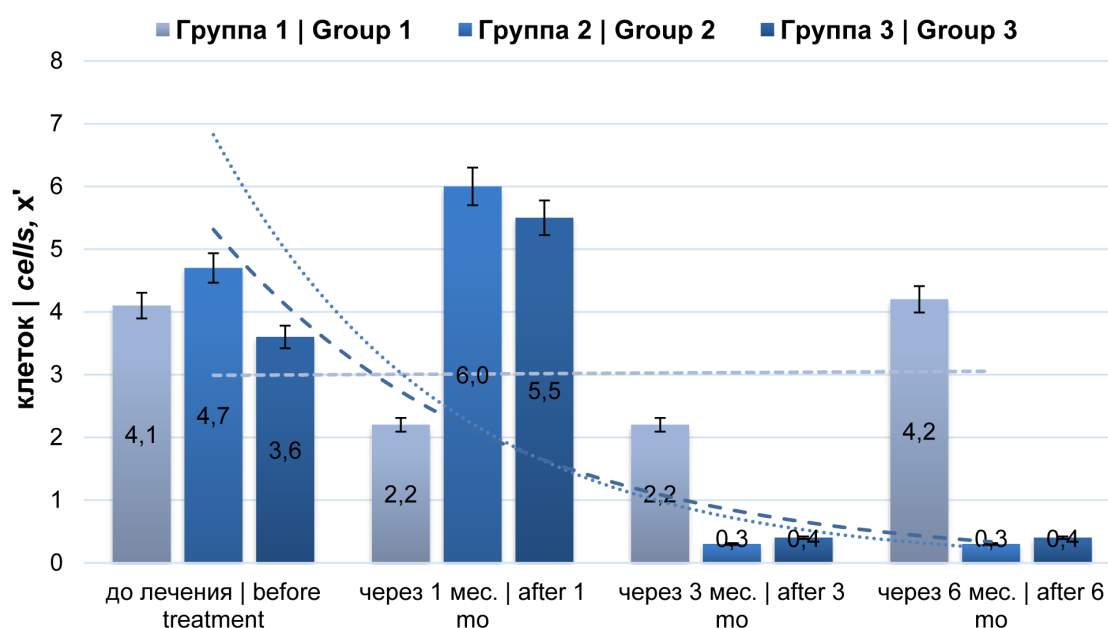


Рисунок 4. Динамика уровня макрофагов (микроскопическое исследование секрета простаты)
Figure 4. Dynamics of macrophages count (microscopy of expressed prostate secretion)

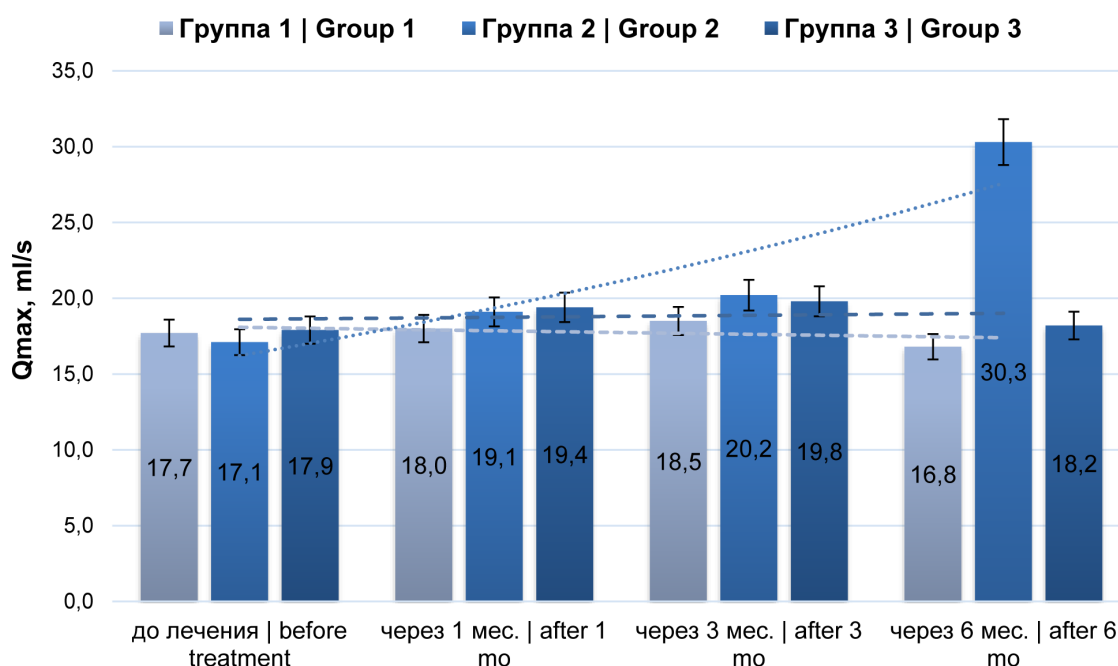


Рисунок 5. Динамика максимальной скорости ($Q_{\max}$) мочеиспускания (урофлоуметрия)
Figure 5. Dynamics of the maximum urine flow ($Q_{\max}$) rate (uroflowmetry)

При анализе средних значений уровня макрофагов у пациентов исследуемых групп выявлены разнонаправленные тенденции (рис. 4). В частности, в группе 1 исследуемый показатель достоверно снижался через 1 месяц ($p < 0,05$), оставаясь неизменным через 3 месяца ($2,2 \pm 0,2/x'$) и к 6 месяцам достигал значений практически равнозначных таковым до лечения.

Напротив, в группах 2 и 3 через 1 месяц изучаемый показатель увеличивался ($p < 0,05$), а через 3 и 6 месяцев — прогрессивно снижался.

По данным урофлоуметрии регистрировали улучшение максимальной скорости мочеиспускания ($Q_{\max}$) через 1 и 3 месяца наблюдения во всех группах (рис. 5). Через 6 месяцев в группе 1 данный показатель

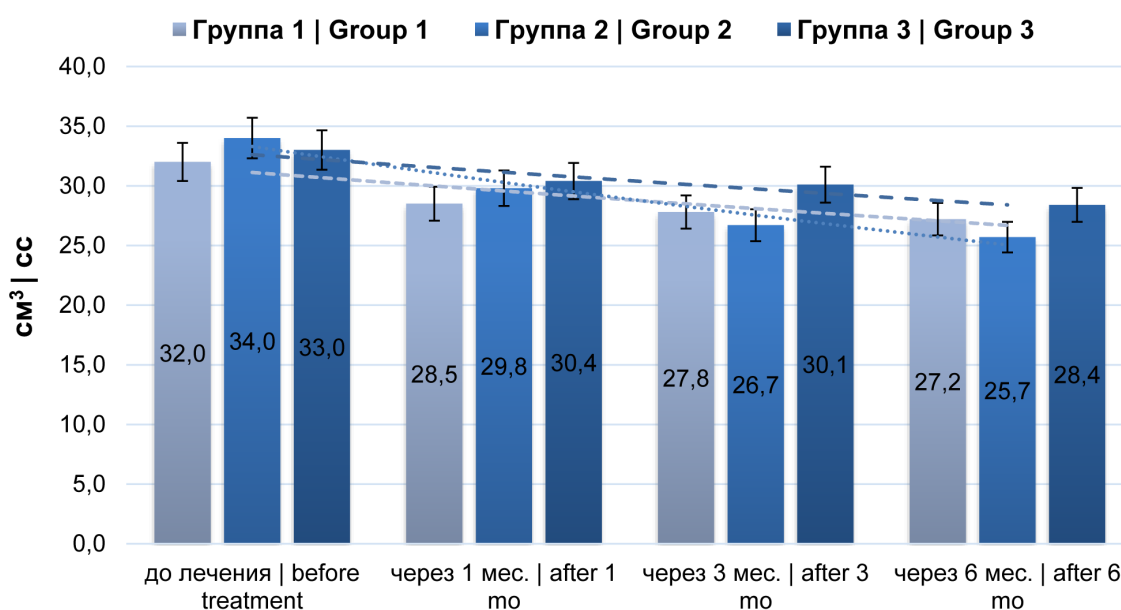


Рисунок 6. Динамика объема простаты (трансректальное ультразвуковое исследование простаты)
Figure 6. Dynamics of prostate volume (transrectal prostate ultrasound)

незначительно снижался ($p > 0,05$), в группе 3 также снижался по сравнению с аналогичными показателями через 1 и 3 месяца, но был несколько выше исходных данных ($p > 0,05$). В группе 2 через 6 месяцев показатели Q max были достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными в течение всего периода наблюдения. Несмотря на выявленные вариации, во всех точках наблюдения значения Q max соответствовали формально-нормативным.

По данным ТрУЗИ показатель среднего значения объёма простаты имел тенденцию к снижению ($p > 0,05$) (рис. 6).

Обсуждение

ХРБП — заболевание, чаще встречающееся в молодом возрасте и в ряде случаев характеризующееся рецидивирующим течением. Данное состояние устойчиво к общепринятым в настоящее время терапевтическим опциям [14].

Кроме того, согласно литературным данным, рекомендуемое ЕАУ и РОУ антибактериальное лечение в качестве терапии 1-й линии является эффективным далеко не у всех пациентов [15, 16].

Ведущими причинами снижения эффективности АБТ и рецидива заболевания являются как рост резистентности микроорганизмов к АБП, так и дисфункция иммунологических звеньев защиты простаты, которые в настоящее время усугубляются у пациентов с COVID-19 в анамнезе. Известно, что одним из первоначальных направлений лечения COVID-19 было применение длительной эмпирической комбинированной АБТ, которая явилась причиной роста резистентности микроорганизмов. Кроме того, вирус SARS-CoV-2 подавляет функциональную активность иммунологических звеньев многих органов и систем, что ведёт к активации персистирующих и оппортунистических инфекций, в том числе и в простате. Данные обстоятельства приводят к появлению мульти-резистентных и панрезистентных супербактерий и множества новых вариантов микст-инфекций, что является реальной угрозой для дан-

ной категории пациентов и, как следствие, поиска альтернативных методов лечения ХРБП [17].

Ранее оценивалась и была доказана эффективность комбинированной терапии рекомбинантного интерферона α -2b у пациентов с ХБП в сочетании с антибиотиками. Антибактериальная терапия хронического рецидивирующего бактериального простатита в сочетании с иммуноактивной терапией достигала клиническую эффективность до 70,9% [9].

В нашем исследовании изучалась эффективность рекомбинантного интерферона α -2b у пациентов с ХРБП и перенесённым COVID-19 на фоне множественной антибиотикорезистентности микроорганизмов, верифицированных в СПЖ. Нам удалось показать, что результаты лечения пациентов с ХРБП рекомбинантным интерфероном α -2b сопоставимы с результатами лечения антибактериальными препаратами. Кроме того, в нашем исследовании впервые доказана эффективность рекомбинантного интерферона α -2b как при монотерапии, так и в комбинации с АБТ.

Результаты исследования доказали, что терапия рекомбинантным интерфероном α -2b является эффективной, так как на её фоне отмечалась активация уровня макрофагов в СПЖ, а после завершения терапии регистрировали нормализацию показателей не только уровня лейкоцитов, но и количества макрофагов в СПЖ.

Заключение

Включение рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантным комплексом (витаминами Е и С) в состав стандартной терапии ХРБП позволяет нормализовать у большинства пациентов как клинические, так и лабораторные показатели ХРБП. Применение данного препарата может являться одним из методов альтернативной терапии пациентов с данной патологией и перенесённым COVID-19 на фоне множественной антибиотикорезистентности микроорганизмов, верифицированных в СПЖ.

Список литературы | References

- 1 Крупин В.Н., Белова А.Н., Крупин А.В. Лечение больных хроническим бактериальным простатитом. *Вестник урологии*. 2019;7(1):26-37.
Krupin V.N., Belova A.N., Krupin A.V. Treatment of patients with chronic bacterial prostatitis. *Urology Herald*. 2019;7(1):26-37. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-1-26-37>
- 2 Бреусов А.А., Кульчавеня Е.В., Чередниченко А.Г., Стовбун С.В. Что скрывается за диагнозом абактериальный простатит? *Вестник урологии*. 2017;5(2):34-41.
Breusoff A.A., Kulchavenya E.V., Cherednichenko A.G., Stovbun S.V. What does abacterial prostatitis hide? *Urology Herald*. 2017;5(2):34-41. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-2-34-41>
- 3 Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Ходырева Л.А., Дударева А.А. Хронический бактериальный простатит, расстройства мочеиспускания у мужчин и фиброз предстательной железы. *Урология*. 2016;(4):114-121.
Zaitsev A.V., Pushkar D.Yu., Khodyreva L.A., Dudareva A.A. Bacterial prostatitis and prostatic fibrosis: modern view on the treatment and prophylaxis. *Urologiya*. 2016;(4):114-121. (In Russ.)
EDN: [XBKFCF](#)
- 4 Ткачук В.Н., Ткачук И.Н., Боровец С.Ю. Результаты 12-летнего исследования эффективности Витапроста у больных хроническим простатитом. *Урологические ведомости*. 2016;6(4):5-9.
Tkachuk V.N., Tkachuk I.N., Borovec S.Ju. The results of 12-year study of the efficacy of Vitaprost in patients with chronic prostatitis. *Urologicheskie vedomosti*. 2016;6(4):5-9. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17816/uroved645-9>
- 5 Ибишев Х.С., Коган М.И., Черный А.А. Клинические особенности течения хронического бактериального простатита на фоне дефицита тестостерона. *Вестник урологии*. 2013;(1):39-45.
Ibishev H.S., Chernyj A.A., Kogan M.I. Clinical features of a chronic bacterial prostatitis against deficiency of testosterone. *Urology Herald*. 2013;(1):39-45. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2013-0-1-39-45>
- 6 Демидко Ю.Л., Газимиев М.А., Байдувалиев А.М., Лачинов Э.Л., Саенко В.С. Применение препаратов витапроста в лечении больных заболеваниями простаты. *Урология*. 2014;(1):62-67.
Demidko Yu.L., Gazimiev M.A., Baiduvaliev A.M., Lachinov E.L., Saenko V.S. The use of vitaprost preparations in the treatment of patients with prostate diseases. *Urologiya*. 2014;(1):62-67. (In Russ.)
EDN: [RYHWDB](#)
- 7 Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А., Черницкая М.Л., Ибишев Х.С., Хасигов А.В., Митусова Е.В. Роль неклостридиальных анаэробов в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой и половой систем. *Урология*. 2013;(6):118-121.
Naboka Y.L., Kogan M.I., Gudima I.A., Chernitskaya M.L., Ibishev Kh.S., Khasigov A.V., Mitusova E.V. The role of non-clostridial anaerobes in the development of infectious and inflammatory diseases of the urinary and reproductive systems. *Urologiya*. 2013;(6):118-121. (In Russ.)
EDN: [RTOFXL](#)
- 8 Коган М.И., Набока Ю.Л., Ибишев Х.С., Гудима И.А. Нестерильность мочи здорового человека – новая парадигма в медицине. *Урология*. 2014;(5):48-52.
Kogan M.I., Naboka Yu.L., Ibishev Kh.S., Gudima I.A. The non-sterility of the urine of a healthy person is a new paradigm in medicine. *Urologiya*. 2014;(5):48-52. (In Russ.)
EDN: [TFDOIP](#)
- 9 Ибишев Х.С., Крайний П.А., Манцов А.А. Эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b в лечении хронического рецидивирующего бактериального простатита. *Урология*. 2020;(4):21-26.
Ibishev Kh.S., Krainy P.A., Mantsov A.A. Efficacy of recombinant interferon alpha-2b in the treatment of chronic recurrent bacterial prostatitis. *Urologiya*. 2020;(4):21-26. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18565/urology.2020.4.21-26>
- 10 Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Постковидные осложнения в урологии и их профилактика. *Урология*. 2022;(3):154-159.
Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Post-covid complications in urology and their prevention. *Urologiya*. 2020;(3):154-159. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18565/urology.2022.3.154-159>
- 11 Котов С.В., Пульбере С.А., Алесина Н.В., Бояркин В.С., Гуспанов Р.И., Беломытцев С.В., Котова Д.П. Проблема антибиотикорезистентности микроорганизмов у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей. *Урология*. 2021;(1):5-12.
Kotov S.V., Pulbere S. A., Alesina N.V., Boyarkin V.S., Guspanov R.I., Belomytsev S.V., Kotova D.P. The problem of antibiotic resistance of microorganisms in patients with urinary tract infections. *Urologiya*. 2021;(1):5-12. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18565/urology.2021.1.5-12>
- 12 Шангичев А.В., Набока Ю.Л., Ибишев Х.С., Коган М.И. Микробный спектр и антибиотикочувствительность микроорганизмов секрета простаты при хроническом бактериальном простатите. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;(3-4):207-211.
Shangichev A.V., Naboka Yu.L., Ibishev Kh.S., Kogan M.I. The microbial spectrum and antibiotic sensitivity of microorganisms of prostate secretion in chronic bacterial prostatitis. *Kuban scientific medical bulletin*. 2010;(3-4):207-211. (In Russ.)
EDN: [MUMCOJ](#)
- 13 Коган М.И., Набока Ю.Л., Исмаилов Р.С. Микробиота секрета простаты: сравнительный анализ хронического простатита категорий II и IIIA. *Урология*. 2020;(2):16-22.
Kogan M.I., Naboka Yu.L., Ismailov R.S. Prostate secretion microbiota: a comparative analysis of category II and IIIA chronic prostatitis. *Urology*. 2020;(2):16-22. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18565/urology.2020.2.16-22>
- 14 Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Холтобин Д.П., Чередниченко А.Г. Современный подход к диагностике хронического простатита. *Урология*. 2021;(2):32-39.
Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Holtobin D.P., Cherednichenko A.G. A modern approach to the diagnosis of chronic prostatitis. *Urologiya*. 2021;(2):32-39. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18565/urology.2021.2.32-39>
- 15 Крайний П.А., Ибишев Х.С. Оценка электронной микроскопией иммунологических нарушений в секрете предстательной железы пациентов с хроническим рецидивирующим бактериальным простатитом. *Урология*. 2021;(4):68-72.
Krainii P.A., Ibishev K.S. Evaluation by electron microscopy of immunological disorders in the secretion of the prostate gland of patients with chronic recurrent bacterial prostatitis. *Urologiya*. 2021;(4):68-72. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18565/urology.2021.4.68-72>

- 16 Набока Ю.Л., Коган М.И., Черницкая М.Л., Гудима И.А., Ибишев Х.С., Ферзаули Х.А. Микробный спектр секрета предстательной железы и факторы персистенции бактерий, обнаруженных при хроническом бактериальном простатите. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2012;(3):11.
Naboka Yu.L., Kogan M.I., Chernickaia M.L., Gudima I.A., Ibishev Kh.S., Ferzauli Kh.A. Microbial spectrum of prostate secretion and persistence factors of bacteria found in chronic bacterial prostatitis. *Biulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN*. 2012;(3):11. (In Russ.)
EDN: REYPGN
- 17 Ибишев Х.С., Мамедов Э.А., Гусова З.Р., Паленный А.И., Прокоп Я.О. Показатели тестостерона в сыворотке крови и гемодинамики тестикул до и после инфицирования SARS-CoV-2 (пилотное исследование). *Урология*. 2021;(5):5-9.
Ibishev Kh.S., Mamedov E.A., Gusova Z.R., Palenyy A.I., Prokop Y.O. Serum testosterone and testicular hemodynamics before and after infection with SARS-CoV-2 (pilot study). *Urologiia*. 2021;(5):5-9. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18565/urology.2021.5.5-9>

Сведения об авторах | 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

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, Russian Federation
<http://orcid.org/0000-0002-2954-842X>
ibishev22@mail.ru

Юлия Лазаревна Набока — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия

Yulia L. Naboka — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Dept. of Microbiology and Virology No.1, Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4808-7024>
nula33@mail.ru

Павел Александрович Крайний — кандидат медицинских наук; врач-уролог ООО «МЦ «Профессионал»

г. Ростов-на-Дону, Россия

Pavel A. Krainiy — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, Medical Center "Professional", Ltd.,
Rostov-on-Don, Russian Federation
<http://orcid.org/0000-0003-3816-1929>
pavelkrainiy2015@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

Irina A. Gudima — M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Docent);

Prof., Dept. of Microbiology and Virology No.1, Rostov State Medical University

Rostov-on-Don, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-0995-7848>

naguirina22@gmail.com

Александр Дмитриевич Плякин — врач-уролог урологического отделения МБУЗ ГБСМП им. В.И. Ленина г. Шахты

г. Шахты, Россия

Alexandr D. Plyakin — M.D.; Urologist, Urology Division, Lenin Shakhty City Emergency Hospital,
Shakhty, Russian Federation

<http://orcid.org/0000-0003-4453-1850>

alexanderplyakin1989@gmail.com

Ян Олегович Прокоп — аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия

Jan O. Prokop — M.D, Urologist; Postgrad. student; Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University

Rostov-on-Don, Russian Federation

<http://orcid.org/0000-0001-5340-9406>

unprocop@mail.ru

Анна Владимировна Ильяш — 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

Anna V. Ilyash — M.D., Cand.Sc.(Med); Assist.Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University

Rostov-on-Don, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-8433-8567>

annailyash@yandex.ru



Оценка риска развития автономной дисрефлексии при комплексном уродинамическом исследовании у пациентов после травмы спинного мозга

© Армаис А. Камалов¹, Дмитрий А. Охоботов¹, Михаил Е. Чалый¹, Мария В. Фролова¹, Иван В. Хуторной¹, Роман В. Салюков²

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Аннотация

Введение. Автономная дисрефлексия (АвтД) является опасным, жизнеугрожающим состоянием у пациентов с травмой спинного мозга (ТСМ) выше уровня Т6 сегмента. АвтД может привести к ряду сердечно-сосудистых катастроф — инфаркту миокарда, острому нарушению мозгового кровообращения вплоть до летального исхода. В настоящее время алгоритма диагностики и определение факторов риска возникновения АвтД не существует.

Цель исследования. Определить наиболее информативные диагностические критерии автономной дисрефлексии у пациентов, перенёвших травму спинного мозга.

Материалы и методы. Включено 40 пациентов с ТСМ выше сегмента Т6. По степени повреждения спинного мозга выделено две группы. В группу 1 (n = 14) вошли пациенты с полным повреждением спинного мозга, соответствующие категории А по шкале ASIA, в группу 2 — с неполным повреждением спинного мозга, классифицированные как ASIA – B, C, D (n = 26). Для оценки факторов риска развития АвтД применяли опросник ADFSCI, затем проводили уродинамическое исследование с одномоментной регистрацией артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС), что подтверждало или опровергало наличие АвтД у пациентов.

Результаты. Согласно опроснику ADFSCI, у большинства пациентов была установлена высокая степень тяжести вегетативных нарушений, что позволило предположить наличие АвтД. Впоследствии это предположение подтвердилось результатами уродинамического исследования с одновременным мониторингом систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), а также ЧСС. При сравнении групп были обнаружены значимые различия по параметрам опросника ADFSCI, а также по показателям САД и ДАД (в точках максимального детрузорного давления и при достижении цистометрической ёмкости).

Заключение. Результаты исследования позволяют сделать выводы о высокой встречаемости АвтД у пациентов с ТСМ выше сегмента Т6 и необходимости предварительной оценки рисков развития данного состояния на основе опросника ADFSCI, в частности, перед проведением уродинамического исследования. С учётом возможных осложнений АвтД проведение уродинамического исследования должно сопровождаться непрерывным мониторингом показателей сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: автономная дисрефлексия; травма спинного мозга; нейрогенный мочевого пузыря

Аббревиатуры: автономная дисрефлексия (АвтД); артериальное давление (АД); диастолическое артериальное давление (ДАД); максимальное детрузорное давление (МДД); опросник по оценке вегетативной дисфункции после травмы спинного мозга — Autonomic Dysfunction Following Spinal Cord Injury (ADFSCI); систолическое артериальное давление (САД); травма спинного мозга (ТСМ); частота сердечных сокращений (ЧСС); шкала американской ассоциации травм позвоночника — American Spinal Injury Association (ASIA)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года). **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (Протокол № 2/21 от 08 февраля 2021 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** А.А. Камалов — концепция исследования, научное руководство, научное редактирование; Д.А. Охоботов — разработка дизайна исследования, научное редактирование; М.Е. Чалый — разработка дизайна исследования,

научное редактирование; М.В. Фролова — обзор публикаций, сбор и анализ данных, написание текста рукописи; И.В. Хуторной — анализ данных, статистическая обработка данных; Р.В. Салюков — концепция и дизайн исследования, анализ данных, научное редактирование.

✉ **Корреспондирующий автор:** Мария Валерьевна Фролова; e-mail: mary.froloy@yandex.ru

Поступила в редакцию: 13.09.2022. **Принята к публикации:** 08.11.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Камалов А.А., Охоботов Д.А., Чалый М.Е., Фролова М.В., Хуторной И.В., Салюков Р.В. Оценка риска развития автономной дисрефлексии при комплексном уродинамическом исследовании у пациентов после травмы спинного мозга. *Вестник урологии*. 2022;10(4):43-53. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-43-53.

The risk of developing autonomic dysreflexia during urodynamic testing in patients after spinal cord injury

© Armais A. Kamalov¹, Dmitry A. Okhobotov¹, Mikhail E. Chaly¹,
Mariia V. Frolova¹, Ivan V. Khutoroi¹, Roman V. Salyukov²

¹ Lomonosov Moscow State University (Lomonosov University)

1 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

6 Miklukho-Maklay St., Moscow, 117198, Russian Federation

Abstract

Introduction. Autonomic dysreflexia (AD) is a life-threatening dangerous condition in patients with spinal cord injury (SCI) above the T6 segment level. It is characterized by a sudden rise in systolic blood pressure more than 20 mmHg, and unpredictable reactions from the autonomic nervous system. An episode of autonomic dysreflexia can lead to several cardiovascular catastrophes – heart attack and/or acute cerebrovascular accident up to a lethal outcome. Currently, there is no diagnostic algorithm and no way to determine risk factors for the occurrence of autonomic dysreflexia.

Objective. To search for the most informative diagnostic criteria for autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury.

Materials and methods. The study included 40 patients with SCI above the T6 segment. Depending on the SCI degree, two groups were distinguished. Group 1 (n = 14) included patients with complete spinal cord injury, advising category A on the ASIA scale. Group 2 (n = 26) included patients with incomplete spinal cord injury, classified as ASIA-B, C, D. For a preliminary assessment of the risk factors for the development of AD, an ADFSCI questionnaire was used, then a urodynamic study was conducted with simultaneous registration of systolic / diastolic blood pressure (SBP / DBP), and heart rate, which confirmed or denied the presence of AD in patients.

Results. According to the ADFSCI questionnaire, most patients showed a high degree of severity of autonomic disorders, suggesting the presence of AD. Subsequently, this assumption was confirmed by the results of a urodynamic testing with simultaneous monitoring of SBP / DBP and heart rate. When comparing the groups, statistically significant differences were found in the parameters of the ADFSCI questionnaire, as well as in the indicators of SBP / DBP (at the points of maximum detrusor pressure and when the cystometric capacity is reached).

Conclusion. The obtained results allow us to draw conclusions about the high incidence of AD in patients with SCI above the T6 segment and the need for a preliminary assessment of the risks of developing this condition based on the ADFSCI questionnaire before conducting a urodynamic study. Considering the possible complications of AD, the urodynamic testing should be accompanied by continuous monitoring of the indicators of the cardiovascular system.

Keywords: autonomic dysreflexia; spinal cord injury; neurogenic bladder

Abbreviations: American Spinal Injury Association scale (ASIA); Autonomous Dysfunction Following Spinal Cord Injury questionnaire (ADFSCI); autonomic dysreflexia (AD); diastolic blood pressure (DBP); heart rate (HR); intracranial hemorrhage (IH); maximum detrusor pressure (MDP); spinal cord injury (SCI); systolic blood pressure (SBP)

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 Lomonosov University (Protocol No. 2-21 dated February 8, 2021). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** A.A. Kamalov — research concept, supervision, scientific editing; D.A. Okhobotov — research design development, scientific editing; M.E. Chaly — research design development, scientific editing; M.V. Frolova — literature review, data acquisition, drafting the manuscript; I.V. Khutoroi — data analysis, statistical data processing; R.V. Salyukov — research concept and design, data analysis, scientific editing.

✉ **Corresponding author:** Maria Valerievna Frolova; e-mail: mary.froloy@yandex.ru

Received: 09/13/2022. **Accepted:** 11/08/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Kamalov A.A., Okhobotov D.A., Chaly M.E., Frolova M.V., Khutoroi I.V., Salyukov R.V. The risk of developing autonomic dysreflexia during urodynamic testing in patients after spinal cord injury. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):43-53. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-43-53.

Введение

Ежегодно во всем мире травму спинного мозга (ТСМ) получает от 250000 до 500000 человек [1], преимущественно молодые мужчины в возрасте от 20 до 35 лет [2]. В России, по данным различных источников, наблюдается рост числа пациентов с ТСМ и в настоящее время ТСМ составляют 17% всех повреждений опорно-двигательного аппарата [3].

Среди приоритетов в восстановлении и реабилитации после ТСМ, помимо опорно-двигательной системы, пациенты отмечают важность функций нижних мочевыводящих путей и сердечно-сосудистой систем из-за их значительного влияния на качество жизни [4 – 6]. Также осложнения со стороны мочевыводящих путей и сердечно-сосудистой системы являются ведущими причинами смертности у пациентов с ТСМ [7 – 10]. Автономная дисрефлексия (АвтД) — опасное состояние, развивающееся после ТСМ на уровне или выше сегмента Т6, влияющее на состояние сердечно-сосудистой системы, клинически проявляющееся в виде резкого и неконтролируемого подъёма артериального давления (АД) вплоть до 300 мм рт. ст. Данное состояние сопряжено с высокими рисками возникновения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф, а также летального исхода [11]. Симптомы АвтД испытывают более 90% пациентов с высоким уровнем ТСМ [12, 13]. По данным исследования М. Hubli et al. (2015), в среднем в течение дня пациент с ТСМ испытывает около 11 эпизодов АвтД [14]. Автономная дисрефлексия проявляется мощным генерализованным симпатическим ответом (подъёмом АД, выбросом норадреналина и дофамина, массивной вазоконстрикцией) на висцеральные или соматические раздражители ниже уровня травмы [15]. К наиболее распространённым триггерам АвтД относят значительное растяжение стенок мочевого пузыря и ампулы прямой кишки [12, 16, 17], а также инфекцию мочевыводящих путей, катетеризацию мочевого пузыря, инвазивные манипуляции на мочевыводящих путях, в том числе уродинамическое исследование, цистоскопию, камни мочевого пузыря, эрекцию и эякуляцию [18, 19].

Диагностические критерии АвтД достаточно ограничены, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов,

включая лишь факт наличия эпизодической гипертензии (подъём АД более чем на 20 мм рт. ст.) [20]. Для расширения возможностей диагностики АвтД, а также объективизации жалоб, мы использовали предварительное анкетирование пациентов с последующим проведением уродинамического исследования с непрерывным мониторингом артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Цель исследования: определить наиболее информативные диагностические критерии автономной дисрефлексии у пациентов, перенёвших травму спинного мозга.

Материалы и методы

Исследование было проведено на клиниках базах медицинского научно образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова и реабилитационного центра «Преодоление» в период с 2019 по 2022 годы. В исследование включено 40 пациентов с ТСМ мозга выше сегмента Т6, из них 4 женщины и 36 мужчин. Давность травмы составила 7 [3; 13] лет, возраст — 33,5 [28; 75; 40,00] лет.

Пациенты были разделены на две группы по тяжести ТСМ и неврологических осложнений:

- группа 1 — пациенты, относящиеся к домену А по классификации ASIA (n = 14);
- группа 2 — пациенты, относящиеся к доменам В и С по шкале ASIA (n = 26).

Критерии включения и исключения. Критериями включения в исследование являлись ТСМ выше сегмента Т6, возраст старше 18 лет. Критерии исключения — обострение инфекции мочевыводящих путей, травмы и повреждения кожного покрова (пролежни, раны, вросшие ногти и так далее), камни мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, сердечно-сосудистые заболевания, беременность.

Анкетирование. Перед проведением уродинамического исследования пациенты заполняли анкету ADFSCI, которая включала в себя оценку тяжести и частоты возникновения симптомов, связанных с эпизодами АвтД. Опросник ADFSCI был разработан с использованием техники Delphi консорциумом экспертов, имеющих опыт лечения людей с ТСМ. Исследование показало, что эта анкета имеет хорошую чувствительность для определения частоты и тяжести эпизодов АвтД [21]. В анкете пациентов про-

сили оценить частоту и тяжесть специфических симптомов (потливость, головные боли, ощущение мурашек (пилоэрекция), учащённое сердцебиение и так далее)

Комплексное уродинамическое исследование. Перед проведением комплексного уродинамического исследования в объёме цистометрии наполнения в соответствии с рекомендациями ISC у всех пациентов опорожняли мочевой пузырь и прямую кишку [22]. Также оценивали исходные показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, а также ЧСС. Уродинамическое исследование проводили на аппарате TRITON («Laborie Medical Technologies, Inc.», St. Lambert, QC, Canada) в положении пациента сидя или лёжа на кушетке с приподнятым головным концом.

В исследовании использовали одноразовые водные уродинамические катетеры. Цистометрию наполнения проводили с помощью инфузии физиологического раствора комнатной температуры со скоростью 30 мл в секунду с одномоментным непрерывным сердечно-сосудистым мониторингом. Мониторинг сердечно-сосудистых показателей проводили каждые 2 минуты во время цистометрии наполнения на аппарате Armed PC-9000f («Shenzhen Creative Industry Co., Ltd.», Shenzhen, GD, P.R. China). Подъём АД более 20 мм рт. ст. от исходного интерпретировали как эпизод АвтД. При возникновении таких симптомов, как головная боль, потливость, пилоэрекция, тошнота исследование прекращали и опорожняли мочевой пузырь (рис. 1).

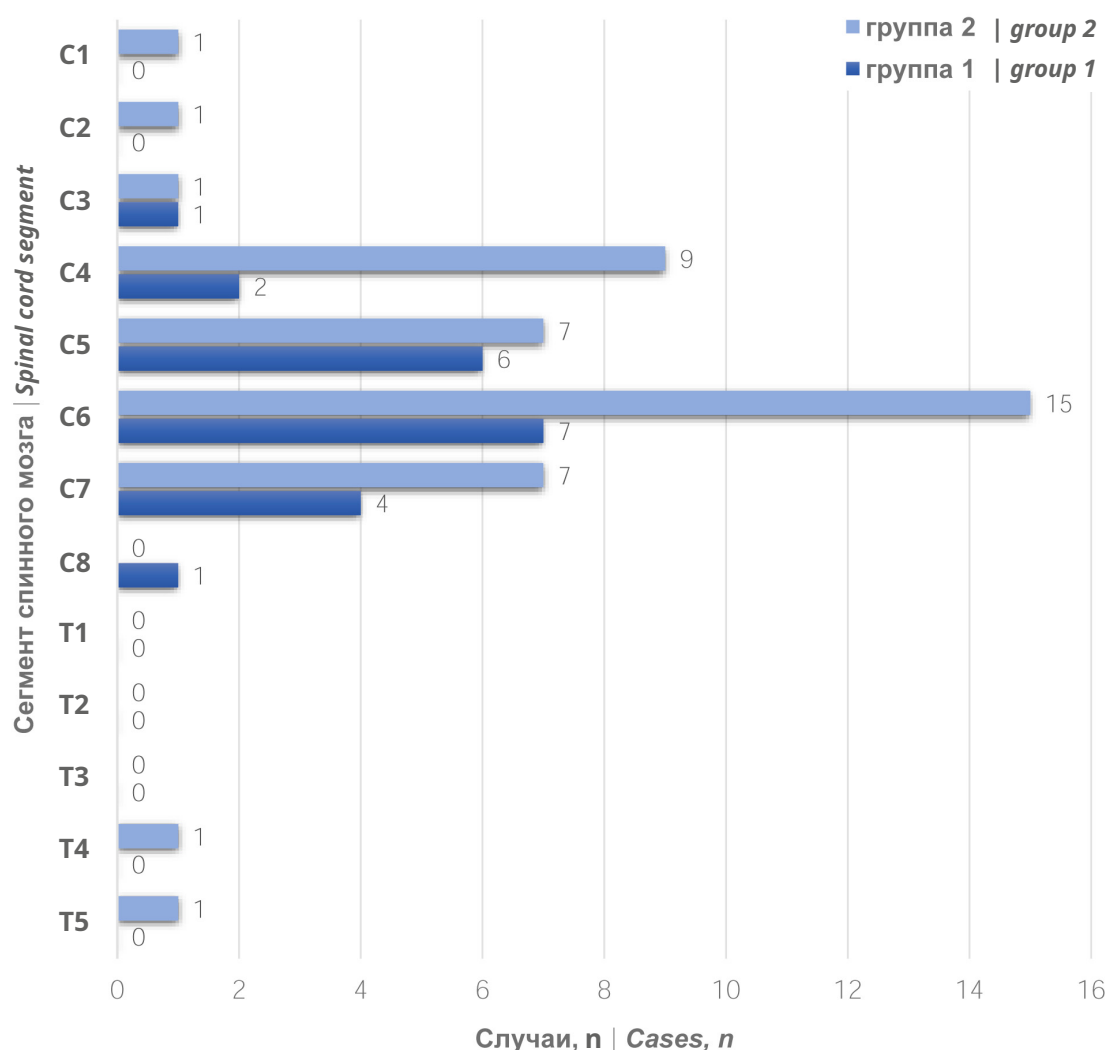


Рисунок 1. Количественное распределение повреждений шейного и верхнегрудного сегментов спинного мозга (C1 — T6) в исследуемых группах

Figure 1. Quantitative distribution of cervical and upper thoracic spinal cord segment injuries (C1 — T6) in the study groups

Статистический анализ. Сбор и последующий анализ данных осуществляли с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft Corp.», Redmond, WA, USA), JASP v.0.16.3 («University of Amsterdam», Amsterdam, Netherlands). Проведено тестирование на нормальность распределения с помощью методов Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова. Данные количественных переменных представляли в виде таблиц, в которых были указаны среднее значение (M) и стандартное отклонение ($\pm SD$), min – max, медиана (Me) и межквартильный размах [$Q1$; $Q3$]. Для анализа количественных переменных в независимых группах использовали непараметрический U критерий Mann-Whitney, для связанных групп — критерий Wilcoxon, приводили точное значение критерия, а также точное значение вероятности ошибки первого рода (p -value). Статистически значимыми считались результаты при значении ошибки первого рода $\alpha \leq 0,05$.

Визуализацию количественных переменных проводили с помощью графиков

типа box plot и raincloud plot. Визуализация категориальных переменных была реализована с помощью столбчатых диаграмм с указанием точного значения пациентов в каждой категории.

Результаты

Топическая характеристика TCM. Согласно результатам исследования, у 22 (55%) пациентов наблюдали поражение более одного сегмента спинного мозга. Чаще повреждения спинного мозга приходились на сегменты C4 – C7 (рис. 1).

Клинические проявления АвтД. Процентное соотношение клинических симптомов показало, что наиболее часто у пациентов возникали пилоэрекция, гипергидроз, усиление спастики, а также головная боль (рис. 2).

По сумме клинических проявлений АвтД группа 1 статистически значимо превосходила группу 2 ($p = 0,028$), что подтверждает более тяжёлую клиническую картину дисрефлексии у пациентов с более тяжёлой TCM (рис. 3).

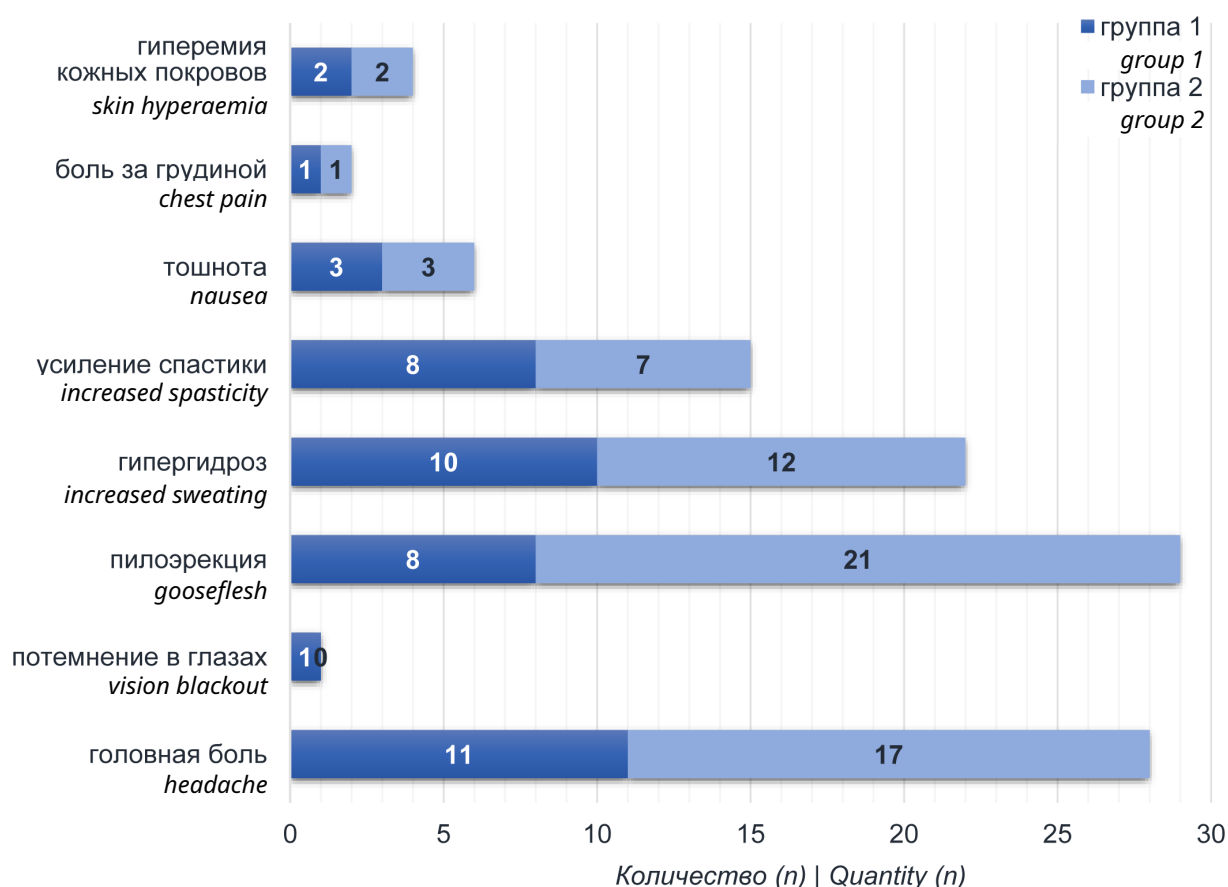


Рисунок 2. Клинические проявления автономной дисрефлексии
Figure 2. Clinical manifestations of autonomic dysreflexia

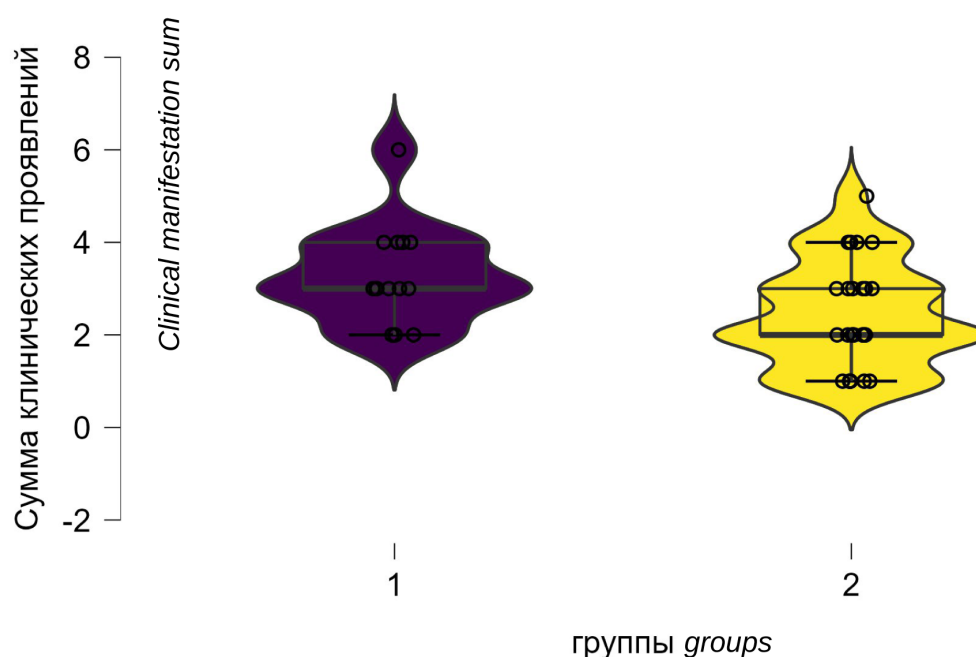


Рисунок 3. Сумма клинических проявлений автономной дисрефлексии
Figure 3. Clinical manifestations sum of autonomic dysreflexia

Согласно результатам анализа динамики САД, ДАД и ЧСС, у пациентов обеих групп наблюдали статистически значимые различия между точками до установки уретрального катетера и при максимальном детрузорном давлении (МДД). Так, САД до установки уретрального катетера составляло $99,8 \pm 17,9$ мм рт. ст., при МДД — $167,35 \pm 33,30$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). ДАД до установки уретрального катетера составляло $62,48 \pm 3,55$ мм рт. ст., при МДД — $103,25 \pm 21,34$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). ЧСС до установки уретрального катетера составляла $63,17 \pm 8,30$ мм рт. ст., при МДД — $92,25 \pm 27,08$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) (рис. 4).

Межгрупповой анализ данных анкетирования и комплексного уродинамического исследования. При межгрупповом анализе было показано, что статистически значимые различия были обнаружены по показателю опросника ADFSCI ($p = 0,002$), уровню САД и ДАД при МДД ($p = 0,005$ и $0,002$, соответственно), а также по уровню САД и ДАД при достижении цистометрической ёмкости ($p = 0,005$ и $0,002$, соответственно). При этом данные опросника ADFSCI и показатели сердечно-сосудистой системы статистически значимо свидетельствовали о менее благоприятной картине и более тяжёлом течении АвтД у пациентов из группы 1 (ASIA – A) (табл., рис. 5).

Обсуждение

Наиболее частым триггером возникновения эпизода АвтД в практике врача-уролога является проведение таких урологических манипуляций, как уродинамическое исследование катетеризация мочевого пузыря, выполнение цистоскопии [23, 24]. В работе Р. М. Faaborg et al. (2014), посвящённой колебаниям АД у пациентов с АвтД, были показаны цифры статистически значимого подъёма САД и ДАД при проведении уродинамического исследования [25], что согласуется с результатами нашего исследования. В проведённом исследовании мы сравнили сердечно-сосудистые показатели (САД, ДАД) у пациентов с полным (группа ASIA – A) и неполным повреждением спинного мозга (ASIA – B, C) при выполнении уродинамического исследования. Результаты исследования подтверждают, что при возникновении эпизода АвтД повышение САД и ДАД в группе ASIA – A были статистически значимо выше, чем в группе ASIA – B, C, что свидетельствует о более тяжёлом течении эпизодов АвтД у пациентов с полным повреждением СМ. Клинические симптомы АвтД, описанные в настоящем исследовании, находят своё подтверждение во всех публикациях, посвящённых этой теме [13, 26, 27]. Однако наличие лишь клинических симптомов не всегда отражает тяжесть эпизодов АвтД, а также часто

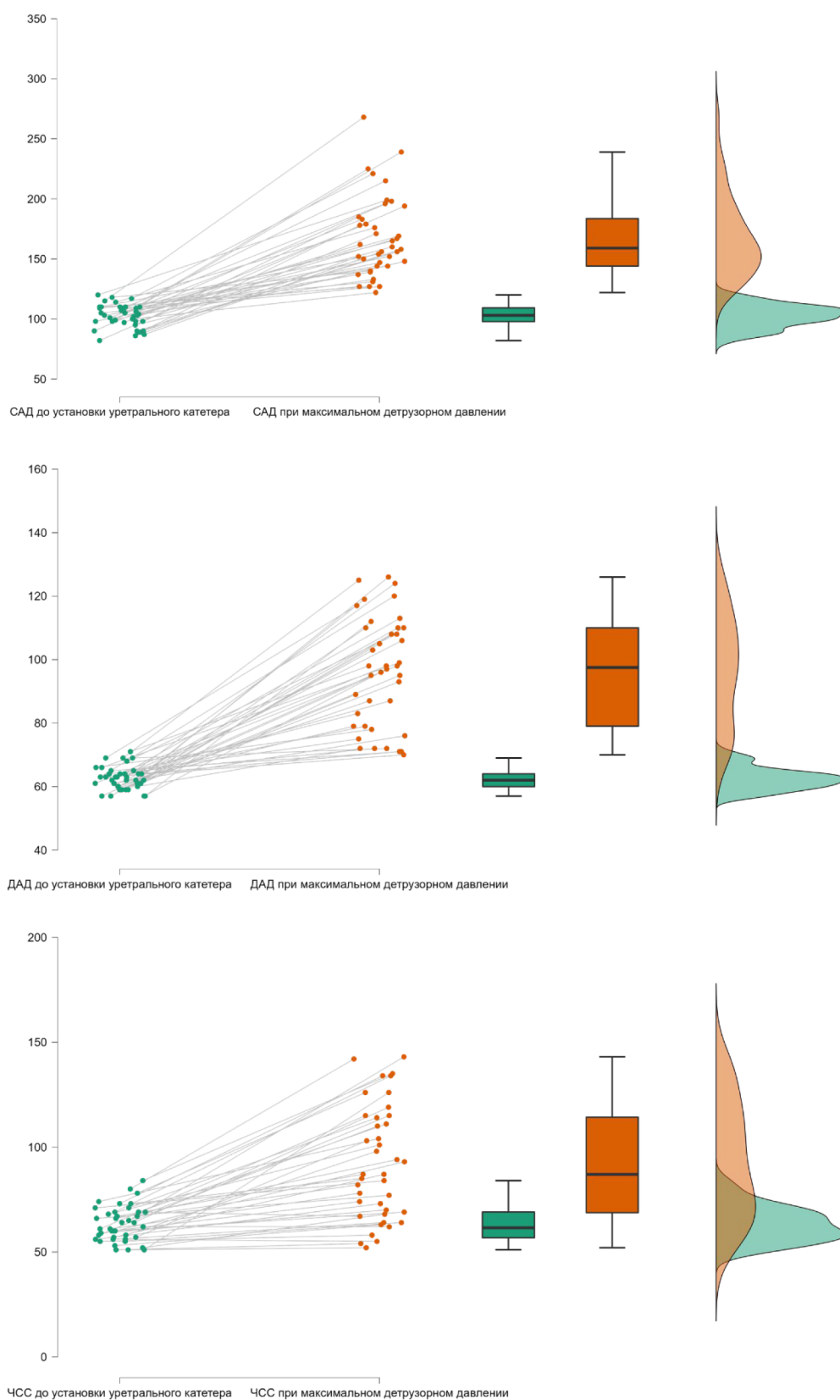


Рисунок 4. Динамика показателей систолического / диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений до установки уретрального катетера и при достижении максимального детрузорного давления
Figure 4. Dynamics of systolic / diastolic blood pressure and heart rate before the installation of the urethral catheter and upon reaching the maximum detrusor pressure

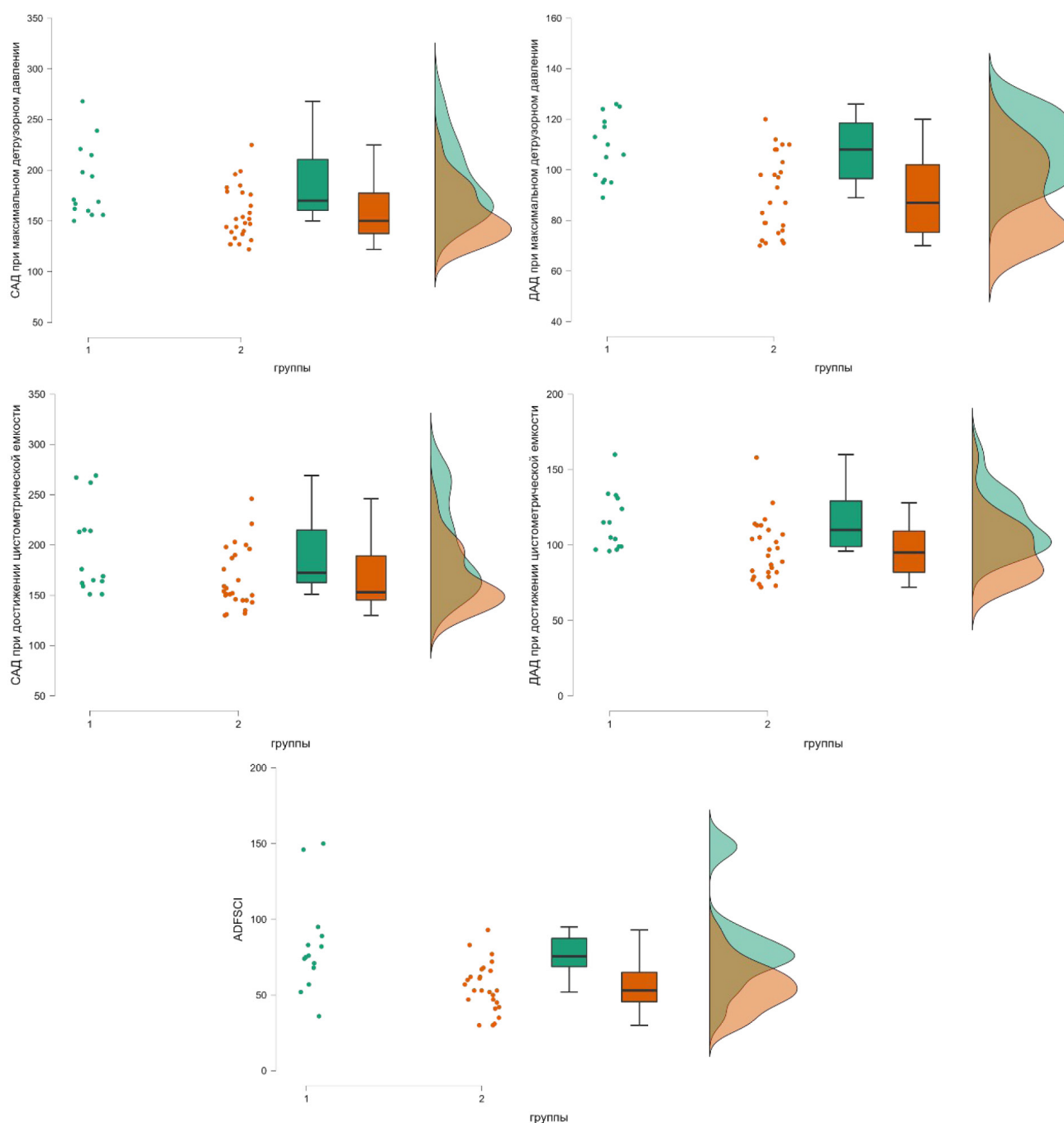


Рисунок 5. Отличия между исследуемыми группами по показателям опроса, а также систолического / диастолического артериального давления в различных точках исследования
Figure 5. The differences between the study groups according to the survey scores, as well as systolic / diastolic blood pressure at checkpoints of the study

ограничивает проведение качественного уродинамического исследования. Отсутствие чёткого алгоритма диагностики АвтД и методов её прогнозирования эпизодов ограничивает возможности профилактики и лечения данного состояния. В проведённом исследовании мы показали, что анкетирование пациентов является надёжным

способом предсказания развития эпизодов АвтД при проведении уродинамического исследования (все пациенты в нашем исследовании имели балл по ADFSCI от 30 и выше). Т. А. Linsenmeyer и et.al. (1996) исследовали реакцию пациентов с АвтД во время уродинамического исследования и подчеркнули, что повышение АД у па-

Таблица. Описательные статистики и результаты межгруппового сравнения показателей
Table. Descriptive statistics and comparison results

Показатели Statistics	Группы Groups						p
	1			2			
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
Возраст, лет Age, years	26,75	32,00	39,75	29,00	34,50	40,00	0,639
Давность травмы, лет Injury prescription, years	2,25	4,00	9,25	4,50	8,50	13,75	0,102
ADFSI, балл score	68,75	75,50	87,50	45,50	53,00	65,00	0,002
Артериальное давление и частота сердечных сокращений до установки уретрального катетера: Blood pressure and heart rate before imposing of urethral catheter:							
САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	90,00	99,00	105,75	98,00	103,50	109,75	0,300
ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	59,00	61,00	62,00	61,00	63,00	64,75	0,082
ЧСС, уд/мин HR, bpm	55,25	59,50	66,75	58,25	63,00	70,50	0,177
Артериальное давление и частота сердечных сокращений при достижении цистометрической ёмкости: Blood pressure and heart rate upon reaching the cystometric capacity:							
САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	162,50	172,5	214,75	145,25	153,00	189,25	0,013
ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	99,00	110,00	129,25	82,00	95,00	109,25	0,009
ЧСС, уд/мин HR, bpm	70,75	103,00	117,75	71,00	99,50	122,50	0,876
Артериальное давление и частота сердечных сокращений при максимальном детрузорном давлении: Blood pressure and heart rate at maximum detrusor pressure:							
САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	160,50	170,00	210,75	137,50	150,00	177,50	0,005
ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	96,50	108,00	118,50	75,25	87,00	102,00	0,002
ЧСС, уд/мин HR, bpm	70,25	94,00	110,75	69,25	86,00	114,75	0,955
Максимальная цистометрическая ёмкость, мл Maximum cystometric capacity, ml	180,00	209,50	250,00	203,75	255,00	276,50	0,112
Максимальное давление детрузора, см вод.ст. Maximum detrusor pressure, cmH2O	34,25	39,50	49,25	25,25	31,00	41,00	0,148
Комплаенс, мл/см вод.ст Compliance, ml/cmH2O	4,50	5,35	7,20	5,18	7,00	9,13	0,115

Примечание. ADFSИ — Autonomic Dysfunction Following Spinal Cord Injury опросник; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений

Note. ADFSИ — Autonomic Dysfunction Following Spinal Cord Injury questionnaire; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; HR — heart rate

циентов с ТСМ вызвано эпизодами гиперактивности детрузора, а также с перерастяжением стенок мочевого пузыря [28], что согласуется с нашими данными (табл.). Выполнение уродинамического исследования с непрерывным мониторингом АД и ЧСС у данной категории пациентов обязательно. I. Eltorai et al. (1992) описывают клинический случай с эпизодом подъема АД у пациента с АвтД до цифр 180/90 мм рт. ст., приведшее к внутричерепному кровоизлиянию и смерти пациента [22]. Контроль жизненно важных показателей во время исследования отражает наиболее полную

картину состояния пациента и позволяет минимизировать риски осложнений АвтД.

Ограничения исследования. В качестве основного ограничения исследования хотелось бы выделить сравнительно небольшое количество пациентов. Однако, принимая внимание тот факт, что генеральная совокупность пациентов, соответствующих критериям включения и невключения, невелика сама по себе, мы считаем, что того количества респондентов, которое было отобрано в исследование, достаточно для проверки нашей исследовательской гипотезы.

Заклучение

Автономная дисрефлексия — жизнеугрожающее состояние, часто встречающееся, у пациентов с ТСМ. Более тяжёлое клиническое течение АвтД наблюдается у пациентов с полным повреждением спинного мозга, что продемонстрировано в исследовании в группе пациентов с неврологическими осложнениями — ASIA – A. Распространённой причиной развития АвтД являются инвазивные манипуляции на мочевыводящих путях, в том числе комплексное уродинамическое исследование. КУДИ — важный и основной метод диагностики

нарушений мочеиспускания при нейрогенных дисфункциях нижних мочевыводящих путях.

Ключевые моменты. Учитывая высокую частоту встречаемости АвтД при выполнении урологических манипуляций, предварительное анкетирование пациентов с помощью опросника ADFSCI и непрерывный мониторинг сердечно-сосудистых параметров при проведении уродинамического исследования позволяют с достаточной высокой точностью предсказать развитие АвтД, а также свести к минимуму риск возможных осложнений данного состояния.

Список литературы | References

- 1 Bickenbach J, Officer A, Shakespeare T, von Groote P, eds. International Perspectives on Spinal Cord Injury. *World Health Organization*; 2013. ISBN: 978-92-4-156466-3. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/94190>
- 2 Barbiellini Amidei C, Salmaso L, Bellio S, Saia M. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: a large population-based study. *Spinal Cord*. 2022;60(9):812-819. <https://doi.org/10.1038/s41393-022-00795-w>
- 3 Новоселова И.Н. Этиология и клиническая эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы. Литературный обзор. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2019;11(4):84-92. Novoselova I.N. Etiology and clinical epidemiology of spinal cord injury. Literature review. *Russian neurosurgical journal named after professor A.L. Polenov*. 2019;11(4):84-92. (In. Russ) EDN: MGTZJD
- 4 Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):720-32. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00070-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00070-8)
- 5 Furlan JC, Fehlings MG. Cardiovascular complications after acute spinal cord injury: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurosurg Focus*. 2008;25(5):E13. <https://doi.org/10.3171/FOC.2008.25.11.E13>
- 6 Karlsson AK. Autonomic dysreflexia. *Spinal Cord*. 1999;37(6):383-91. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3100867>
- 7 Cragg JJ, Noonan VK, Dvorak M, Krassioukov A, Mancini GB, Borisoff JF. Spinal cord injury and type 2 diabetes: results from a population health survey. *Neurology*. 2013;81(21):1864-8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436074.98534.6e>
- 8 Garshick E, Kelley A, Cohen SA, Garrison A, Tun CG, Gagnon D, Brown R. A prospective assessment of mortality in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2005;43(7):408-16. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101729>
- 9 Myers J, Lee M, Kiratli J. Cardiovascular disease in spinal cord injury: an overview of prevalence, risk, evaluation, and management. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86(2):142-52. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31802f0247>
- 10 Sabre L, Rekand T, Asser T, Kõrv J. Mortality and causes of death after traumatic spinal cord injury in Estonia. *J Spinal Cord Med*. 2013;36(6):687-94. <https://doi.org/10.1179/2045772313Y.0000000120>
- 11 Wan D, Krassioukov AV. Life-threatening outcomes associated with autonomic dysreflexia: a clinical review. *J Spinal Cord Med*. 2014;37(1):2-10. <https://doi.org/10.1179/2045772313Y.0000000098>
- 12 Lindan R, Joiner E, Freehafer AA, Hazel C. Incidence and clinical features of autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *Paraplegia*. 1980;18(5):285-92. <https://doi.org/10.1038/sc.1980.51>
- 13 Cragg J, Krassioukov A. Autonomic dysreflexia. *CMAJ*. 2012;184(1):66. <https://doi.org/10.1503/cmaj.110859>
- 14 Hubli M, Gee CM, Krassioukov AV. Refined assessment of blood pressure instability after spinal cord injury. *Am J Hypertens*. 2015;28(2):173-81. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu122>
- 15 Eldahan KC, Rabchevsky AG. Autonomic dysreflexia after spinal cord injury: Systemic pathophysiology and methods of management. *Auton Neurosci*. 2018;209:59-70. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.05.002>
- 16 Canon S, Shera A, Phan NM, Lapicz L, Scheidweiler T, Batchelor L, Swearingen C. Autonomic dysreflexia during urodynamics in children and adolescents with spinal cord injury or severe neurologic disease. *J Pediatr Urol*. 2015;11(1):32.e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.08.011>
- 17 Snow JC, Sideropoulos HP, Kripke BJ, Freed MM, Shah NK, Schlesinger RM. Autonomic hyperreflexia during cystoscopy in patients with high spinal cord injuries. *Paraplegia*. 1978;15(4):327-32. <https://doi.org/10.1038/sc.1977.49>
- 18 Milligan J, Lee J, McMillan C, Klassen H. Autonomic dysreflexia: recognizing a common serious condition in patients with spinal cord injury. *Can Fam Physician*. 2012;58(8):831-5. PMID: PMC3418979
- 19 Brown R, Burton AR, Macefield VG. Autonomic dysreflexia: Somatosympathetic and viscerosympathetic vasoconstrictor responses to innocuous and noxious sensory stimulation below lesion in human spinal cord injury. *Auton Neurosci*. 2018;209:71-78. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.07.003>
- 20 Groen J, Pannek J, Castro Diaz D, Del Popolo G, Gross T, Hamid R, Karsenty G, Kessler TM, Schneider M, 't Hoen L, Blok B. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. *Eur Urol*. 2016;69(2):324-33. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.071>

- 21 Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A; Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37-49.
[https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)02243-4](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02243-4)
- 22 Eltorai I, Kim R, Vulpe M, Kasravi H, Ho W. Fatal cerebral hemorrhage due to autonomic dysreflexia in a tetraplegic patient: case report and review. *Paraplegia*. 1992;30(5):355-60.
<https://doi.org/10.1038/sc.1992.82>
- 23 Giannantoni A, Di Stasi SM, Scivoletto G, Mollo A, Silecchia A, Fuoco U, Vespasiani G. Autonomic dysreflexia during urodynamics. *Spinal Cord*. 1998;36(11):756-60.
<https://doi.org/10.1038/sj.sc.3100684>
- 24 Liu N, Fougere R, Zhou MW, Nigro MK, Krassioukov AV. Autonomic dysreflexia severity during urodynamics and cystoscopy in individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2013;51(11):863-7.
<https://doi.org/10.1038/sc.2013.113>
- 25 Faaborg PM, Christensen P, Krassioukov A, Laurberg S, Frandsen E, Krogh K. Autonomic dysreflexia during bowel evacuation procedures and bladder filling in subjects with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2014;52(6):494-8.
<https://doi.org/10.1038/sc.2014.45>
- 26 Shergill IS, Arya M, Hamid R, Khastgir J, Patel HR, Shah PJ. The importance of autonomic dysreflexia to the urologist. *BJU Int*. 2004;93(7):923-6.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2003.04756.x>
- 27 Allen KJ, Leslie SW. Autonomic Dysreflexia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 29494041 Bookshelf ID: NBK482434
- 28 Linsenmeyer TA, Campagnolo DI, Chou IH. Silent autonomic dysreflexia during voiding in men with spinal cord injuries. *J Urol*. 1996;155(2):519-22. PMID: 8558650

Сведения об авторах | Information about the authors

Армаис Альбертович Камалов — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН; директор медицинского научно-образовательного центра, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия

Armais A. Kamalov — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof., Acad. of the RAS; Head, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Headmaster, Medical Research and Educational Centre, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>
priemnaya@mc.msu.ru

Дмитрий Александрович Охоботов — кандидат медицинских наук; доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины, врач-уролог медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия

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

Михаил Евгеньевич Чалый — доктор медицинских наук, профессор; ведущий научный сотрудник медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия

Mikhail E. Chaliy — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Leading Researcher, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1736-9085>
chaliy@bk.ru

Мария Валерьевна Фролова — аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия

Maria V. Frolova — M.D., Postgrad. Student; Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5198-288X>
mary.froloy@yandex.ru

Иван Валерьевич Хуторной — аспирант кафедры общей и специализированной хирургии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия

Ivan V. Khutornoy — M.D., Postgrad. Student, Dept. of General and Advanced Surgery, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5405-603X>
mcdm.avk@gmail.com

Роман Вячеславович Салюков — кандидат медицинских наук; доцент кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО РУДН
г. Москва, Россия

Roman V. Salyukov — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof. (Docent), 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>
salyukov2012@yandex.ru



Влияние техник реконструкции везикоуретрального сегмента при радикальной простатэктомии на функцию удержания мочи: оценка ближайших и отдалённых результатов

© Михаил И. Коган, Игорь И. Белоусов, Валерий В. Митусов,
Сурен К. Тохтамишян, Руслан С. Исмаилов

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

Аннотация

Введение. В настоящее время разработаны и апробированы различные методики и модификации выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ), направленные на предотвращение и минимизацию формирования недержания мочи (НМ). Тем не менее, НМ остаётся актуальной проблемой у пациентов, перенесших РПЭ, в частности, на ранних сроках наблюдения.

Цель исследования. Оценить и сопоставить эффективность модифицированных реконструктивных техник формирования везикоуретрального анастомоза при радикальной простатэктомии в отношении профилактики недержания мочи в сравнении со стандартной методикой на различных сроках наблюдения.

Материалы и методы. Дизайн: одноцентровое клиническое простое сравнительное исследование в параллельных группах с ретроспективной и проспективной оценкой материала, выполненное в период с 2017 по 2022 г. Пациенты — мужчины с верифицированным раком простаты cT1a – 2cN0 – xM0 стадий без декомпенсированных коморбидностей. Возраст — 45 – 78 лет. Ретроспективная часть — группа (Г) 1: 90 пациентов, перенёвших ненервсбергающую открытую позадилобную РПЭ с наложением «классического» везикоуретрального анастомоза (ВУА). Проспективная часть — Г2: 46 пациентов, подвергнутых аналогичной хирургии с выполнением модифицированного ВУА в двух вариациях: без и с сохранением простатической уретры — Г2а (n = 25) и Г2б (n = 21) соответственно. Инициальное обследование: стандартное предоперационное лабораторно-инструментальное обследование, оценка симптомов нижних мочевых путей (СНМП) с помощью опросника IPSS-QoL. Наблюдательное обследование: объективная оценка НМ по установленным критериям и субъективная — с помощью опросника ICIQ-SF, отслеживание динамики СНМП с помощью IPSS-QoL. Контрольные периоды наблюдения: 0-точка (после удаления катетера), 1, 3, 6, и 12 месяцев (точка выхода); динамика восстановления функции удержания мочи определялась ежемесячно. Статистический анализ: Statistica ver.10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) с использованием непараметрических методов (УД $p < 0,05$ при $\alpha = 0,05$)

Результаты. Предоперационные демографические, анкетные и инструментальные показатели не имели различий ($p > 0,05$) между группами, тем самым подтверждая однородность выборок. После выполнения РПЭ уретральный катетер удаляли в периоде от 7 до 21 суток. Различий ($p > 0,05$) в продолжительности дренирования между группами не определено. Полное удержание мочи непосредственно после удаления катетера выявлено в Г1, Г2а и Г2б в 20,0%, 44,0% и 57,1% случаев, соответственно. Последующий объективный мониторинг восстановления континенции с 1 месяца показал наличие различий ($p < 0,001$) между группами в динамике реабилитации в течение года. Улучшение континентности мочи за годовой период наблюдения было достигнуто совокупно Г1, Г2а и Г2б в 48,9%, 44,0% и 33,3% случаев соответственно. Тотальное НМ сохранялось в Г1 и Г2а к 12 месяцу соответственно у 22,2% и 8,0% пациентов, а в Г2б — не выявлено. Тяжесть НМ к концу наблюдения, по данным ICIQ-SF, была наиболее выраженной ($p < 0,001$) у пациентов в Г1. У континентных пациентов во всех группах с 1 месяца отмечено выраженное снижение тяжести обструктивных и ирритативных СНМП и улучшение качества жизни без различий ($0,157 < p < 0,390$) в показателях IPSS-QoL между группами.

Заключение. Применение модифицированных методик реконструкции ВУА позволило по сравнению со стандартной добиться высоких показателей континенции у пациентов как непосредственно после удаления уретрального катетера, так и на последующих сроках наблюдения, без формирования выраженной ятрогенной обструкции. Модификация с сохранением простатической уретры является наиболее эффективной методикой, позволившей добиться реабилитации НМ до полной и социальной континенции у всех пациентов в течение года после хирургии.

Ключевые слова: рак простаты; радикальная простатэктомия; недержание мочи; везикоуретральный анастомоз; профилактика; осложнения; модификация; радикальное лечение

Аббревиатуры: везикоуретральный анастомоз (ВУА); инфравезикальная обструкция (ИВО); мембранозный отдел уретры (МОУ); недержание мочи (НМ); против — versus (vs); полное удержание мочи (ПУМ); рак простаты (РП); радикальная простатэктомия (РПЭ); открытая позадилоная радикальная простатэктомия (опРПЭ); симптомы нижних мочевых путей (СНМП); тотальное недержание мочи (ТНМ); удержание мочи (УМ); частичное удержание мочи (ЧУМ); шейка мочевого пузыря (ШМП); международный индекс оценки простатических симптомов и качества жизни — International Prostate Symptom Score-Quality of Life (IPSS-QoL); опросник международного соглашения по оценке инконтиненции – краткая форма — International Conference on Incontinence Questionnaire – Short Form (ICIQ-SF)

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России на основании представленного дизайна (Протокол № 17/17 от 12 октября 2017 года). **Этическое заявление.** Исследование спланировано и разработано в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki, пересмотренной в Fortaleza, Brasil, октябрь 2013 год) и принципов Надлежащей клинической практики (GCP Guidelines). **Вклад авторов:** М.И. Коган – научное руководство, разработка модификации, анализ данных, научное редактирование, критический обзор; И.И. Белоусов – научное руководство, дизайн и концепция исследования, разработка модификации, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка результатов, написание текста рукописи, научное редактирование; В.В. Митусов – дизайн и концепция исследования, разработка модификации, анализ данных, научное редактирование; С.К. Тохтамишян – дизайн и концепция исследования, анализ литературы, разработка модификации, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка результатов, написание текста рукописи; Р.С. Исмаилов – анализ литературы, разработка модификации, анализ данных, написание текста рукописи, софтверная поддержка.

✉ **Корреспондирующий автор:** Игорь Иванович Белоусов; e-mail: belrost_dept@mail.ru

Поступила в редакцию: 27.04.2022. **Принята к публикации:** 13.09.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Коган М.И., Белоусов И.И., Митусов В.В., Тохтамишян С.К., Исмаилов Р.С. Влияние техник реконструкции везикоуретрального сегмента при радикальной простатэктомии на функцию удержания мочи: оценка ближайших и отдаленных результатов. *Вестник урологии*. 2022;10(4):54-69. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-54-69.

Influence of vesicourethral segment reconstruction techniques in radical prostatectomy on urinary continence: evaluation of immediate and long-term outcomes

© Mikhail I. Kogan, Igor I. Belousov, Valery V. Mitusov,
Suren K. Tokhtamishyan, Ruslan S. Ismailov

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

Abstract

Introduction. Currently, various methods and modifications of radical prostatectomy (RP) have been developed and tested, aimed at preventing and minimizing the development of urinary incontinence (UI). However, UI remains an urgent problem in patients who undergo RP, especially at the early follow-up stages.

Objective. To evaluate and compare the effectiveness of modified reconstructive techniques for vesicourethral anastomosis in radical prostatectomy for the prevention of urinary incontinence with respect to the standard technique at different follow-up periods.

Materials and methods. Design: single-centre, clinical, simple, comparative, parallel-group study with retrospective and prospective material evaluation, conducted in 2017 – 2022. Patients: men with verified prostate cancer cT1a – 2cN0 – xM0 without decompensated comorbidities. Age: 45 – 78 years. Retrospective part — group (G) 1: 90 patients who underwent non-nerve-sparing open retropubic RP with a "classic" vesicourethral anastomosis (VUA). Prospective part — G2: 46 patients who underwent similar surgery with modified VUA in two variations: without and with prostatic urethra-sparing — G2a (n = 25) and G2b (n = 21), respectively. Initial examination: standard preoperative laboratory and instrumental examination, assessment of lower urinary tract symptoms (LUTS) using the IPSS-QoL questionnaire. Follow-up examination: objective evaluation of UI according to established criteria and subjective assessment using the ICIQ-SF questionnaire, tracking the dynamics of LUTS using IPSS-QoL. Follow-up periods: 0-point (after catheter removal), 1, 3, 6, and 12 months (exit-point); the dynamics of recovery of urinary continence (UC) was determined monthly. Statistical analysis: Statistica ver.10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) using non-parametric methods (CL $p < 0.05$ at $\alpha = 0.05$)

Results. Preoperative demographic, questionnaire and instrumental statistics did not differ ($p > 0.05$) between the groups, confirming the homogeneity of the samples. After RP, the urethral catheter was removed in a period of 7 to

21 days. There was no difference ($p > 0.05$) in the duration of drainage between the groups. Total urinary continence (TUC) immediately after catheter removal was detected in G1, G2a and G2b in 20.0%, 44.0% and 57.1% of cases, respectively. Subsequent objective monitoring of UC recovery from 1 month showed differences ($p < 0.001$) between the groups in the dynamics of rehabilitation during the year. The improvement in UC over the one-year follow-up period was cumulatively achieved in G1, G2a and G2b in 48.9%, 44.0% and 33.3% of cases, respectively. Total UI persisted in G1 and G2a by month 12 in 22.2% and 8.0% of patients, respectively, and was not detected in G2b. The severity of UI by the end of the follow-up according to the ICIQ-SF data was the most pronounced ($p < 0.001$) in patients from G1. TUC-patients in all groups from 1 month showed a marked decrease in the severity of obstructive and irritative LUTS and improved quality of life, with no differences ($0.157 < p < 0.390$) in IPSS-QoL values between groups.

Conclusions. The use of modified VUA reconstruction techniques made it possible, compared with the standard one, to achieve high continence rates in patients both immediately after the removal of the urethral catheter and at subsequent follow-up periods, without the formation of severe iatrogenic obstruction. Prostatic urethra-sparing modification is the most effective technique that provided the rehabilitation of UI to a complete and/or social level in all patients within a year after surgery.

Keywords: prostate cancer; radical prostatectomy; urinary incontinence; vesicourethral anastomosis; prevention; complications; modification; radical treatment

Abbreviations: bladder neck (BN); bladder outlet obstruction (BOO); International Prostate Symptom Score-Quality of Life (IPSS-QoL); International Conference on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF); lower urinary tract symptoms (LUTS); membranous urethra (MU); partial urinary incontinence (PUI); prostate cancer (PCa); open retropubic radical prostatectomy (orRP); radical prostatectomy (RP); total urinary incontinence (TUI); total urinary continence (TUC); urinary incontinence (UI); versus (vs); vesicourethral anastomosis (VUA)

Financing. The reported study was not funded. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests. **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University based on the evaluation of the developed research design (Protocol No. 17/17, dated October 12, 2017). (Protocol No. 17/17 signed October 12, 2017). **Ethical statement.** The study was designed and developed in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki (Revised in Fortaleza, Brasil, October 2013) and the principles of Good Clinical Practice (GCP Guidelines). **Authors' contribution:** M.I. Kogan — supervision, modification development, data analysis, scientific editing, critical review; I.I. Belousov — scientific guidance, study design and concept, modification development, data acquisition, data analysis, statistical data processing, drafting the manuscript, scientific editing; V.V. Mitusov — research design and concept, modification development, data analysis, scientific editing; S.K. Tokhtamishyan — research design and concept, literature review, modification development, data acquisition, data analysis, statistical data processing, drafting the manuscript; R.S. Ismailov — literature review, modification development, data analysis, drafting the manuscript, software support.

✉ **Corresponding author:** Igor Ivanovich Belousov; e-mail: belrost_dept@mail.ru

Received: 04/27/2022. **Accepted:** 09/13/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Kogan M.I., Belousov I.I., Mitusov V.V., Tokhtamishyan S.K., Ismailov R.S. Influence of vesicourethral segment reconstruction techniques in radical prostatectomy on urinary continence: evaluation of immediate and long-term outcomes. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):54-69. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-54-69.

Введение

Несмотря на развитие неинвазивных и малоинвазивных технологий лечения рака простаты (РП), радикальная простатэктомия (РПЭ) остаётся предпочтительной лечебной модальностью как при локальном РП при любом риске прогрессии, так и у отобранных пациентов при местнораспространённом процессе с / без поражения (cN1+) лимфатических узлов [1 – 3]. Обусловлено это сохранением лидирующей позиции в онкологических исходах для пациентов с РП, подвергшихся РПЭ, по сравнению с иными основными терапевтическими подходами — активным / тщательным наблюдением и наружной лучевой терапией. Наиболее авторитетными мультицентровыми рандомизированными клиническими исследованиями SPCG-4 (2018, 23

года наблюдения), PIVOT (2017, 19,5 лет наблюдения) и ProtecT (2016, 10 лет наблюдения) продемонстрировано, что у пациентов с РП низкого и промежуточного риска после РПЭ канцер-специфическая выживаемость составила 80,4%, 91,5 – 95,9% и 99,0%, соответственно [4 – 6].

Тем не менее, несмотря на высокие онкологические показатели эффективности радикального хирургического лечения, на современном этапе пациентоориентированной медицины также значимую роль играют функциональные результаты РПЭ, влияющие на постоперационное качество жизни, особенно у групп мужчин с рассчитанной ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет [7, 8]. Считается, что определяющими качеством жизни факторами на сегодня считаются

континентность без возможности использования адсорбируемого белья (pads-free) и способность достигать эрекции (с или без использования ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа), достаточной для проведения полноценного коитуса [9, 10]. В то же время известно, только 37,0% мужчин после РПЭ (n = 182) в возрасте 61 – 88 лет (возраст наиболее часто проводимых РПЭ по поводу РП) отмечали дистресс и депрессию, связанные с потерей эрекции [11]. В дополнение к этим данным A. Salonia et al. (2008) установили, что не более 50% мужчин после данного типа хирургии готовы проходить реабилитационную терапию для восстановления эректильной функции [12]. Отчасти, согласно результатам Massachusetts Male Ageing Study (1994) и European Male Ageing Study (2010), это может быть обусловлено достаточно высокими показателями частоты дооперационных нарушений эрекции умеренной и тяжёлой степеней, преобладающей в возрастной группе 60 – 69 лет [13, 14]. Таким образом, пациенты, имеющие эректильную импотенцию на исходном уровне, могут являться психологически более подготовленными к отсутствию адекватной копулятивной функции в послеоперационном периоде.

В свою очередь, недержание мочи (НМ) оказывает более существенное влияние на социальную дезадаптацию пациентов, перенёвших РПЭ, в связи с наличием постоянной утечки или неконтролируемых потерь мочи. Согласно докладу 6th International Consultation on Incontinence (2018) от 1,0% до 40,0% пациентов имеет стойкое НМ после РПЭ [15]. По данным анкетированных опросов, до 80,6% пациентов после радикальной хирургии определяли своё состояние, ассоциированное с НМ, как тяжёлое или очень тяжёлое [16].

Следует отметить, что внедрение новых технических подходов к выполнению РПЭ (лапароскопия, роботическая хирургия) существенно не увеличило эффективность в отношении улучшения функциональных исходов РПЭ, в частности постоперационной континенции [17, 18]. Несомненно, внедрение роботической хирургии позволило получать высокодетализированную картину операционного поля, дозировать энерго-механическое воздействие на ткани и использовать современные способы интраоперационной навигации и более

прецизионно осуществлять диссекцию тканей для максимального сохранения иных структур (наружного уретрального сфинктера, детрузора и уретеротригонального мышечного комплекса, мышц-фасциальных структур тазового дна), обеспечивающих функционирование сфинктерного механизма, после удаления простаты. Тем не менее, после РПЭ функциональная активность внутреннего уретрального сфинктера нарушается: основной механизм удержания мочи сохраняется в основном за счёт активности наружного уретрального сфинктера и мышечно-фасциальных компонентов тазового дна, также подвергающихся определённой травматизации при хирургии [19, 20].

На современном этапе разработано значительное количество реконструктивных техник, дополняющих стандартную технику выполнения РПЭ и направленных как на максимальное возможное сохранение, так и на восстановление анатомических структур, обеспечивающих основной континентный механизм в послеоперационном периоде. Данные техники имеют различия в используемых подходах, хирургических приемах и «анатомических точках приложения» [21 – 24]. Но, несмотря на это, анализ существующих публикаций по этому направлению показал, что использование данных приёмов позволяет добиться значимых результатов (> 90,0% наблюдений) в отношении полного восстановления континенции только на поздних сроках наблюдения (6 – 12 и более месяцев). Актуальной же остаётся проблема тотального НМ, возникающего непосредственно после удаления уретрального катетера и сохраняющегося в течение полугодового срока наблюдения. В связи с этим текущий исследовательский поиск направлен на разработку и внедрение оптимального реконструктивного метода, обеспечивающего не только собственно восстановление функции удержания, но, что не менее важно, восстановление его в наиболее ранние сроки после хирургического лечения.

Цель исследования: оценить и сопоставить эффективность модифицированных реконструктивных техник формирования везикоуретрального анастомоза при радикальной простатэктомии в отношении профилактики недержания мочи в сравнении со стандартной методикой на различных сроках наблюдения.

Материалы и методы

Дизайн исследования: одноцентровое клиническое простое сравнительное исследование в параллельных группах с ретроспективной и проспективной оценкой материала, выполненное в период с 2017 по 2022 год. Этическое заявление: исследование спланировано и разработано в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki, пересмотренной в Fortaleza, Brasil, октябрь 2013 год) и принципов Надлежащей клинической практики (GCP Guidelines), одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России на основании представленного дизайна (Протокол № 17/17, утверждён 12.10.2017 года).

Характеристика выборки. Пациенты — мужчины с верифицированным по результатам биопсии РП сT1a – 2cN0 – xM0 стадий без декомпенсированных коморбидностей. Возраст — 45 – 78 лет. Все пациенты проходили обследование, стационарное лечение и последующее наблюдение на базе отделения урологического Клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. В ретроспективную часть вошли 90 пациентов (группа 1), которым была выполнена ненервсберегающая методика открытой позадилонной РПЭ (опРПЭ) с применением техники наложения везикоуретрального анастомоза (ВУА) по «классической» методике Р. С. Walsh (1983) [25]. В проспективную часть включены 46 пациентов (группа 2) с аналогичной техни-

кой опРПЭ, но с различным типом создания ВУА: группа 2a (n = 25) — прецизионное выделение и сохранение шейки мочевого пузыря и анастомозирование её с культей мембранозного отдела уретры (МОУ); группа 2b (n = 21) — наряду с сохранением шейки мочевого пузыря также выделялось не менее 2-х см проксимальной простатической уретры. В этом случае формировали уретро-уретроанастомоз (между проксимальной уретрой и культей МОУ) [26].

Инициальное обследование. На догоспитальном этапе пациентам выполнялось стандартное предоперационное лабораторно-инструментальное обследование, необходимое и достаточное для данного типа хирургии; оценку выраженности симптомов нижних мочевых путей (СНМП) посредством использования опросника International Prostate Symptom Score – Quality of Life (IPSS-QoL). При ночных мочеиспусканиях в количестве более 1 считали, что у пациента имеется ноктурия, если количество суточных микций превышало 8, данный факт расценивали как клинический гиперактивный мочевой пузырь. Основные демографические показатели пациентов в группах на предоперационном этапе отражены в табл. 1.

Наблюдательное обследование. В послеоперационном периоде проводили оценку установленных критериев сравнения исходов хирургии в отношении НМ с помощью опросника International Conference on Incontinence Questionnaire – Short Form

Таблица 1. Инициальные демографические показатели пациентов в группах сравнения
Table 1. Initial demographics of patients in comparison groups

Характеристики Demographics	Ретроспективная часть Retrospective part		Проспективная часть Prospective part	
	Группа 1 Group 1 (n = 90)	Группа 2a Group 2a (n = 25)	Группа 2b Group 2b (n = 21)	
Возраст, годы Age, years	48,0 – 78,0	45,0 – 76,0	49,0 – 73,0	
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	19,4 – 34,7	22,6 – 34,6	20,6 – 37,4	
Объем простаты, см ³ Prostate volume, cm ³	16,0 – 133,0	20,4 – 81,5	16,2 – 86,0	
Остаточный объем мочи, мл Post-void residual volume, ml	0,0 – 250,0	0,0 – 269,0	0,0 – 260,0	
СНМП, баллы LUTS, points	4,0 – 32,0	6,0 – 29,0	4,0 – 31,0	

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; СНМП — симптомы нижних мочевых путей
Note. BMI — body mass index; LUTS — lower urinary tract symptoms

(ICIQ-SF) и оценивали динамику СНМП с помощью IPSS-QoL. Контрольные периоды наблюдения для анкетирования: «нулевая точка» (после удаления катетера), 1, 3, 6, и 12 месяцев; динамика восстановления функции удержания мочи определялась ежемесячно. В послеоперационном периоде все пациенты выполняли упражнения по методике Kegel, согласно выданным брошюрам с описанием техники выполнения. Установлены критерии сравнительной оценки НМ: 1) функция удержания мочи непосредственно после удаления уретрального катетера; 2) скорость восстановления функции удержания мочи на протяжении 12 месяцев наблюдения; 3) оценка степени НМ в течение 12 месяцев наблюдения; 4) функция удержания мочи через 12 месяцев наблюдения. Также, определены критерии оценки исходов послеоперационного удержания мочи после удаления уретрального катетера, начиная со вторых суток и далее: 1) полное удержание мочи (ПУМ) — определено как отсутствие потерь мочи; 2) частичное удержание мочи (ЧУМ) — определено как способность к удержанию мочи в положении тела «лежа на спине» и возможность осуществить произвольно акт мочеиспускания при смене положения тела, требующее периодическое использование адсорбирующего белья (социальная континенция); 3) тотальное недержание мочи (ТНМ) — определено как отсутствие контроля за мочеиспусканием, требующее постоянного использования адсорбирующего белья.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных и проверку гипотез проводили с помощью программного обеспечения Statistica ver.10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Тесты Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова показали отсутствие нормального распределения показателей. Соответственно, описательная статистика показателей была рассчитана в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 квартили) и представлена в виде (Me [Q1; Q3]), а также описания минимума – максимума показателей (min – max). Сравнение показателей в независимых выборках выполнено посредством непараметрического статистического метода — one-way ANOVA Kruskal-Wallis H test с Dunn's post-hoc test — и Pearson's chi-squared test с поправкой на правдоподобие (likelihood ratio). Принятый уровень достоверности $p < 0,05$ при $\alpha = 0,05$.

Результаты

Оценка предоперационных данных.

Сравнительный анализ демографических, анкетных и инструментальных данных не выявил различий ($H \text{ test} = 0,103 < p < 0,899$) по соответствующим исходным показателям между группами пациентов (табл. 2), свидетельствующий об отсутствии конфаундинга. Следует отметить, что группы были относительно однородны по тяжести СНМП как по совокупным показателям опросника IPSS, так и при раздельном анализе обструктивной и ирритативной симптоматики. Данный факт подтверждался практически идентичными индексами качества жизни пациентов (QoL), опосредованных СНМП, в группах сравнения.

Оценка послеоперационных данных на контрольных сроках. Оценка степени недержания мочи. В послеоперационном периоде продолжительность уретрального дренирования мочевого пузыря в группах составляла от 7 до 21 суток. При этом не выявлено различий ($p = 0,426$) между группами в сроке удаления уретрального катетера. После восстановления самостоятельного мочеиспускания ТНМ было наиболее выражено в группе 1: 61,1% пациентов отметили невозможность удерживать мочу после удаления катетера; напротив, наиболее благоприятные результаты по удержанию мочи были определены в группе 2b: только 19,1% мужчин рапортовали о неспособности контролировать потери мочи (табл. 3).

Последующий объективный мониторинг восстановления функции удержания мочи с 1-го месяца наблюдения показал наличие различий ($H \text{ test} = p < 0,001$) между группами в динамике реабилитации в течение года. В группе 1 восстановление функции континенции было отмечено только с 4-го месяца, а пик приходился на 12-й месяц наблюдения. Напротив, в группах 2a и 2b реабилитация континенции была зафиксирована уже с 1-го месяца наблюдения (прирост +42,9% и +27,3% пациентов), а к 9-му и 7-му месяцам, соответственно, динамика восстановления функции удержания в группах показывала минимальный прирост (рис. 1). Таким образом, улучшение континентности мочи за годовой период наблюдения в группах 1, 2a и 2b было достигнуто в 48,9%, 44,0% и 33,3% случаев, соответственно. В итоге, к 12 месяцам наблюдения, в группах 1 и 2a доля пациентов с ПУМ, ЧУМ, ТНМ составила

Таблица 2. Исходные показатели сравнительного анализа
Table 2. Baseline indicators of comparative analysis

Показатели Indicators		Ретроспективная часть <i>Retrospective part</i>	Проспективная часть <i>Prospective part</i>		p
		Группа 1 <i>Group 1</i> (n = 90)	Группа 2a <i>Group 2a</i> (n = 25)	Группа 2b <i>Group 2b</i> (n = 21)	
Демографические показатели, Ме [Q1; Q3] (min-max) <i>Demographics, Me [Q1; Q3] (min-max)</i>					
Возраст, годы <i>Age, years</i>		62,0 [59,0; 68,0] (48,0 – 78,0)	64,0 [61,0; 70,0] (45,0 – 76,0)	64,0 [59,0; 66,0] (49,0 – 73,0)	0,426
Возрастные периоды, % <i>Age timelines, %</i>	средний <i>mature</i>	32,2	20,0	28,6	
	пожилой <i>elderly</i>	65,6	68,0	71,4	
	старческий <i>senile</i>	2,2	12,0	-	
ИМТ, кг/см ² <i>BMI, kg/m²</i>		27,5 [25,0; 30,1] (19,4 – 34,7)	28,0 [26,7; 29,7] (22,6 – 34,6)	28,5 [26,6; 30,3] (20,6 – 37,4)	0,474
Анкетирование, Ме [Q1; Q3] (min-max) <i>Questionnaire, Me [Q1; Q3] (min-max)</i>					
СНМП, баллы <i>LUTS, points</i>		12,5 [10,0; 19,0] (4,0 – 32,0)	13,0 [11,0; 21,0] (6,0 – 29,0)	15,0 [13,0; 19,0] (4,0 – 31,0)	0,564
Обструктивные СНМП, баллы <i>Obstructive LUTS, points</i>		7,0 [5,0; 10,0] (2,0 – 17,0)	6,0 [5,0; 11,0] (2,0 – 19,0)	6,0 [4,0; 8,0] (2,0 – 18,0)	0,652
Ирритативные СНМП, баллы <i>Irritative LUTS, points</i>		6,0 [4,0; 10,0] (1,0 – 15,0)	7,0 [6,0; 10,0] (3,0 – 15,0)	10,0 [8,0; 11,0] (0,0 – 15,0)	0,103
Индекс качества жизни, баллы <i>Quality of life index, points</i>		3,5 [2,0; 5,0] (1,0 – 6,0)	3,5 [3,0; 5,0] (1,0 – 6,0)	3,0 [3,0; 5,0] (0,0 – 6,0)	0,899
Инструментальные данные, Ме [Q1; Q3] (min-max) <i>Instrumental data, Me [Q1; Q3] (min-max)</i>					
Объём простаты, см ³ <i>Prostate volume, cm³</i>		45,9 [35,4; 58,5] (16,0 – 133,0)	41,1 [32,4; 60,7] (20,4 – 81,5)	37,0 [32,0; 52,8] (16,2 – 86,0)	0,227
Объём остаточной мочи, мл <i>Post-void residual volume, ml</i>		49,0 [31,5; 62,5] (0,0 – 250,0)	60,5 [42,0; 69,0] (0,0 – 269,0)	39,0 [35,0; 72,0] (0,0 – 260,0)	0,412
Пациенты с ООМ >50 мл, % <i>Patients with PVR >50 ml, %</i>		22,2	27,2	14,3	
Пациентов с ноктурией, % <i>Patients with nocturia, %</i>		28,9	31,8	28,6	
Пациентов с ГАМП, % <i>Patients with OAB, %</i>		28,9	27,3	23,8	

Примечания: 1. Me — медиана; Q1 — нижний квартиль; Q3 — верхний квартиль; ИМТ — индекс массы тела; ООМ — объем остаточной мочи; ГАМП — синдром гиперактивного мочевого пузыря; СНМП — симптомы нижних мочевых путей. 2. p — Kruskal-Wallis H test с Dunn's post-hoc test

Notes: 1. Me — median; Q1 — lower quartile; Q3 — upper quartile; BMI — body mass index; PVR — post-void residual volume; OAB — overactive bladder syndrome; LUTS — lower urinary tract symptoms. 2. p — Kruskal-Wallis H test with Dunn's post-hoc test

Таблица 3. Оценка функции континентности после удаления уретрального катетера
Table 3. Evaluation of continence function after removal of the urethral catheter

Характеристики <i>Characteristics</i>	Ретроспективная часть <i>Retrospective part</i>	Проспективная часть <i>Prospective part</i>		p
	Группа 1 <i>Group 1</i> (n = 90)	Группа 2a <i>Group 2a</i> (n = 25)	Группа 2b <i>Group 2b</i> (n = 21)	
Удаление уретрального катетера, дни <i>Removal of the urethral catheter, days</i> Me [Q1; Q3] (min — max)	12,5 [12,0; 14,0] (10 – 21)	10,0 [8,0; 11,0] (7 – 16)	9,0 [8,0; 11,0] (9 – 13)	0,426
Полное удержание мочи, % <i>Total urine continence, %</i>	20,0	44,0	57,1	
Частичное удержание мочи, % <i>Partial urine continence, %</i>	18,9	32,0	23,8	
Полное недержание мочи, % <i>Total urine incontinence, %</i>	61,1	24,0	19,1	

Примечания: 1. Me — медиана; Q1 — нижний квартиль; Q3 — верхний квартиль. 2. p — Kruskal-Wallis H test с Dunn's post-hoc test
Notes: 1. Me — median; Q1 — lower quartile; Q3 — upper quartile. 2. p — Kruskal-Wallis H test with Dunn's post-hoc test

22,2%, 46,7%, 31,1% и 56,0%, 36,0%, 8,0% соответственно; в свою очередь в группе 2b не выявлено пациентов с ТНМ, а отношение респондентов с ПУМ к ЧУМ определено на уровне 66,7% к 33,3%.

Полноту данного анализа определяет оценка степени тяжести инконтиненции,

демонстрирующей количественную и качественную составляющую хирургически опосредованного недержания мочи.

Анализ динамики изменения показателей анкеты ICIQ-SF, характеризующей миграцию степени тяжести НМ, также показал наличие значимых различий между групп-

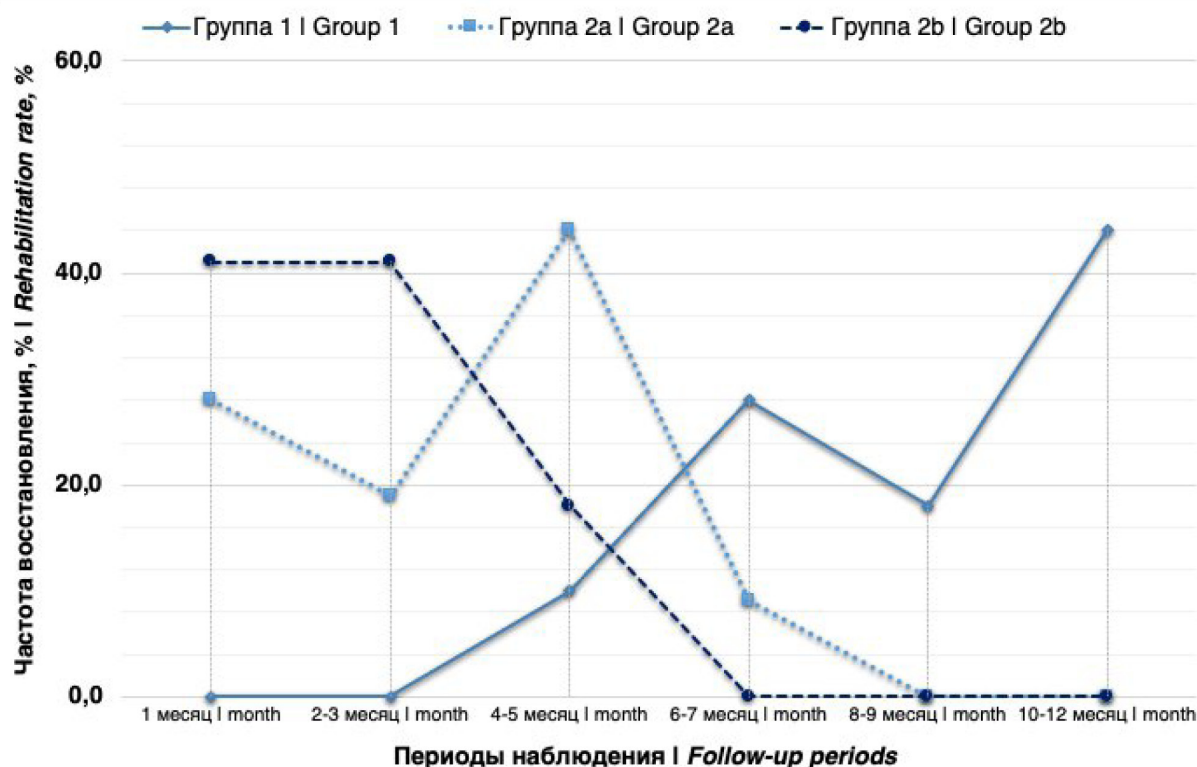
**Рисунок 1.** Динамика реабилитации функции удержания мочи в группах в течение периода наблюдения
Figure 1. Dynamics of urinary continence function rehabilitation in groups during the follow-up period

Таблица 4. Оценка миграции степеней инконтиненции в группах за период наблюдения: анализ количественных показателей анкеты ICIQ-SF

Table 4. Evaluation of the migration trends of incontinence grades in groups during the follow-up period: analysis of quantitative ICIQ-SF indicators

Характеристики <i>Characteristics</i>	Ретроспективная часть <i>Retrospective part</i>		Проспективная часть <i>Prospective part</i>		P
	Группа 1 <i>Group 1</i> (n = 90)		Группа 2a <i>Group 2a</i> (n = 25)	Группа 2b <i>Group 2b</i> (n = 21)	
Степень НМ, 1-й месяц, баллы <i>UI grade, 1st month, points</i>	20,0 [19,0; 21,0] (14 – 21)	Me [Q1; Q3] (min – max)	17,5 [12,0; 20,0] (9 – 21)	19,0 [18,0; 21,0] (11 – 21)	0,005
Степень НМ, 3-й месяц, баллы <i>UI grade, 3rd month, points</i>	19,0 [18,0; 20,0] (16 – 21)		16,0 [9,5; 17,5] (6 – 19)	18,0 [18,0; 18,5] (13 – 19)	0,000
Степень НМ, 6-й месяц, баллы <i>UI grade, 6th month, points</i>	19,0 [18,0; 20,0] (11 – 21)		11,0 [9,0; 17,0] (6 – 18)	14,0 [13,0; 18,0] (11 – 18)	0,000
Степень НМ, 12-й месяц, баллы <i>UI grade, 12th month, points</i>	17,0 [13,0; 18,0] (5 – 20)		10,0 [7,0; 16,0] (5 – 17)	11,0 [10,0; 14,0] (5 – 17)	0,001

Примечания: 1. Me — медиана; Q1 — нижний квартиль; Q3 — верхний квартиль; НМ — недержание мочи. 2. p — Kruskal-Wallis H test с Dunn's post-hoc test

Notes: 1. Me — median; Q1 — lower quartile; Q3 — upper quartile; UI — urinary incontinence. 2. p — Kruskal-Wallis H test with Dunn's post-hoc test

пами на контрольных сроках наблюдения. Наиболее высокий медианный балльный показатель, ассоциированный с тяжестью инконтиненции, отмечали пациенты группы 1. Этот показатель в группе менялся незначительно на контрольных сроках, согласно представленным в последующем данным анкетирования. В группах 2a и 2b, по сравнению с группой 1, были отмечены значимо ($p < 0,05$) более низкие балльные показатели по данному критерию как на первом контрольном сроке, так и в динамике в течение всего периода наблюдения. Тем не менее в группе 2a регресс балльных показателей, характеризующих миграцию степени тяжести НМ от 1-го к 12-му месяцам наблюдения, был наиболее существенен среди групп сравнения (табл. 4).

Анализ соотношения степеней тяжести НМ при восстановлении функции континенции в течение года наблюдения также показал существенные различия в группах. В группе 1 доля пациентов, достигших полного контроля за мочеиспусканием, существенно не изменялась в течение всего периода наблюдения; наиболее значимое изменение в течение 12 месяцев было зафиксировано в снижении доли пациентов с очень тяжёлой степенью НМ, но в свою очередь доля пациентов, сообщивших об

тяжёлой степени НМ, была доминирующей к данному сроку наблюдения. Напротив, в группах 2a и 2b как исходно после удаления уретрального катетера, так и через год преобладали пациенты с ПУМ, а с очень тяжёлой степенью НМ они не выявлены; в свою очередь к 12-му месяцу наблюдения доля континентных пациентов в группе 2b была наиболее существенной среди групп сравнения наряду с наиболее низкой частотой сохранения инконтиненции тяжёлой степени (рис. 2).

Оценка симптомов нижних мочевых путей. Проводилась только у пациентов в группах с сохранённым самостоятельным актом мочеиспускания, т.е. отвечающих критериям ПУМ и ЧУМ. Следует отметить, что пациентам с ЧУМ перед анкетированием разъяснялась направленность анкеты IPSS-QoL, не валидированной для оценки каких-либо параметров НМ и соответствующего влияния НМ на качество жизни. Сравнительный анализ выраженности СНМП в группах показал наличие положительной динамики, отражённое в снижении показателей опросника IPSS-QoL уже с 1-го месяца наблюдения. Во всех группах отмечены значительная синхронная редукция тяжести СНМП, обусловленной как ирритативными, так и обструктивными симптомами.

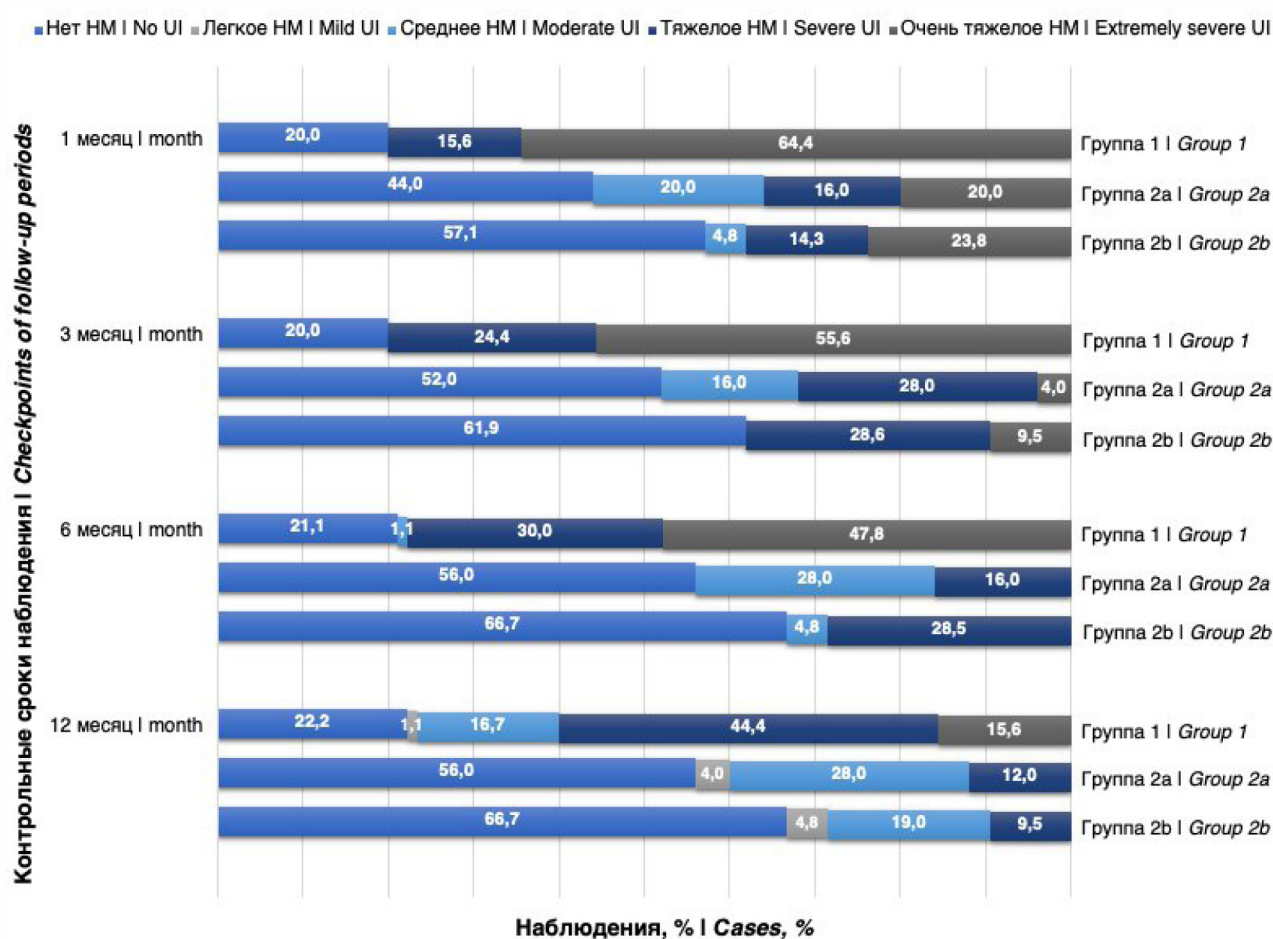


Рисунок 2. Оценка миграции степеней инконтиненции в группах за период наблюдения: частотный анализ показателей

Figure 2. Evaluation of the migration trend of incontinence grades in groups during the follow-up period: frequency analysis of indicators

ми. Следует подчеркнуть, что ни в одной из контрольных точек наблюдения между группами не выявлено отличий (H test = 0,157 < p < 0,390) в показателях, характеризующих обструктивные СНМП. Данный факт свидетельствует о том, что вне зависимости от применяемой методики формирования ВУА у пациентов в группах отсутствовали признаки ИВО (рис. 3).

Также в группах зафиксировано ассоциированное повышение качества жизни с 1-го месяца наблюдения по отношению к дооперационному уровню, опосредованное весомым снижением выраженности СНМП. Медианные показатели индекса качества жизни пациентов соответствовали «хорошему» уровню (1 – 2 балла QoL) и не имели значимых межгрупповых различий (H test = 0,190 < p < 0,850) на установленных контрольных сроках наблюдения (рис. 3).

Обсуждение

В ходе данного исследования проведено сравнение объективных и анкетных показателей по установленным критериям, характеризующих функцию постоперационной континенции на определённых контрольных сроках, в двух группах пациентов, подвергшихся опРПЭ с формированием ВУА с применением стандартной (группа 1) и модифицированной (группа 2) техник. В проспективной группе модифицированной техники реконструкцию осуществляли двумя технически схожими способами. Основной особенностью данных приёмов была прецизионность диссекции и выделения, а также пресервации анатомических структур, входящих в состав наружного (т.е. МОУ) и внутреннего уретрального сфинктера (т.е. ШМП). Однако в группе 2b отличительной особенностью техники заключалась в выделении и максимально воз-

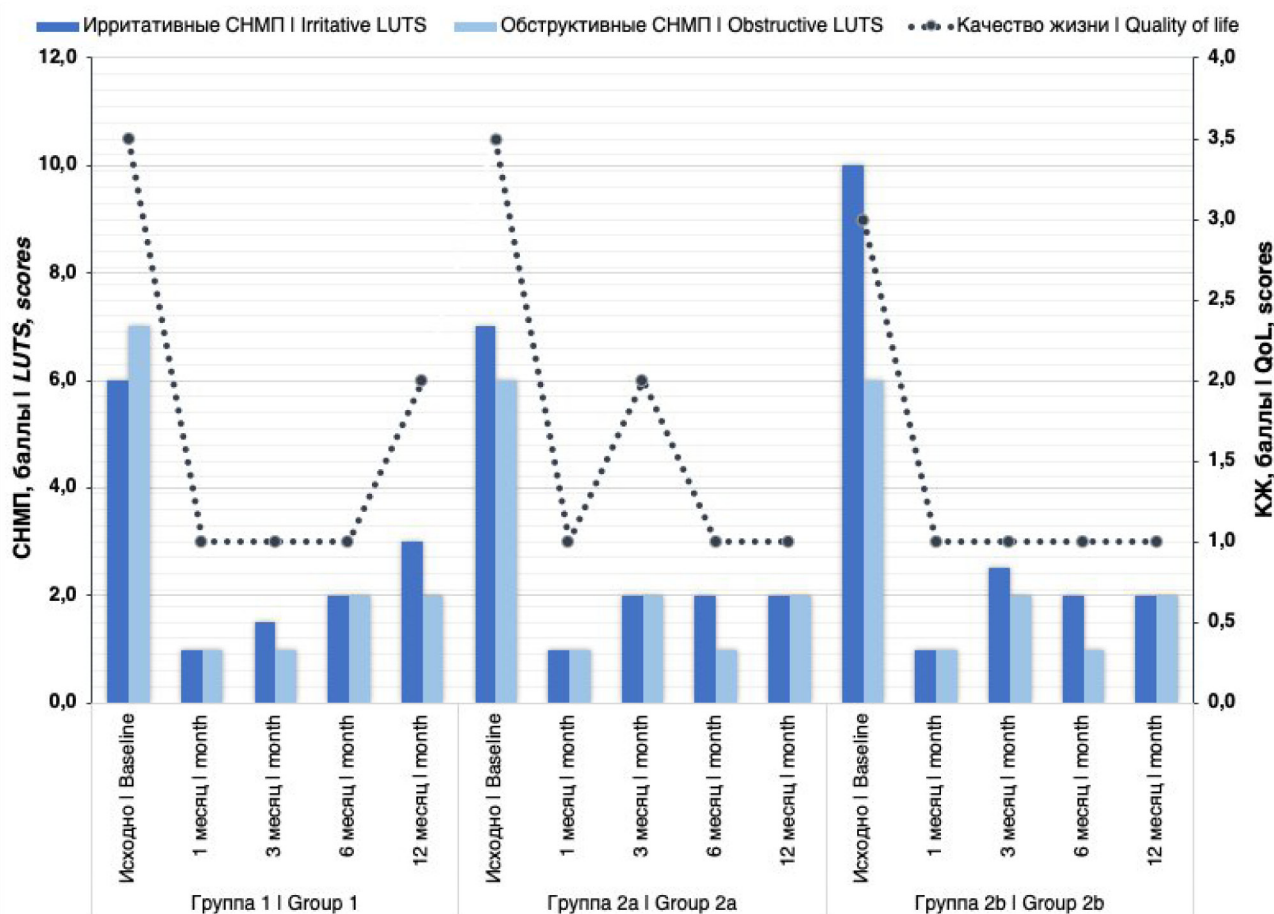


Рисунок 3. Оценка динамики симптомов нижних мочевых путей (СНМП) и качества жизни (КЖ) в группах за период наблюдения

Figure 3. Evaluation of the dynamics of lower urinary tract symptoms (LUTS) and quality of life (QoL) in groups during the follow-up period

можно сохранении (но не более 2-х см во избежание атрофических изменений конца уретры) проксимальной части простатической уретры вплоть до ШМП, не пренебрегая вышеназванными онкологическими принципами. Методика нервсбережения при РПЭ не применялась ни в одной из групп, в связи с чем в постоперационном периоде прогнозировалось формирование инконтиненции различной степени тяжести у определённого количества пациентов. Анализ основных инициальных предоперационных показателей (возраст, индекс массы тела, объем простаты, выраженность СНМП) не выявил статистически значимых различий между группами. Фокус на оценке данных показателей имел важное значение, поскольку выраженность исходной симптоматики оказывает определённое влияние на последующий функциональный статус нижних мочевых путей в послеоперационном периоде.

Непосредственно после удаления уретрального катетера во всех группах определены пациенты с контролем над утечкой мочи. Доля полностью континентных пациентов в группах 2a, 2b существенно превышала таковую в группе 1 и составила 44,0%, 57,1% vs 20,0%, соответственно. Доля пациентов с частичным удержанием мочи также оказалась преобладающей в группах 2a, 2b по сравнению с группой 1 и составила 32,0%, 23,8% vs 18,9%, соответственно, данное состояние также можно расценивать как относительно успешный функциональный результат хирургии вследствие более высокого шанса на последующую реабилитацию до уровня полного удержания в перспективе более длительного наблюдения. Таким образом, в «нулевой точке» наблюдения суммарно у пациентов ПУМ + ЧУМ в группе 2b зафиксировано в 80,9% случаев, в группе 2a — в 76,0% наблюдений, в группе 1 — только в 38,9% случаев. В течение

последующего периода наблюдения функция удержания восстанавливалась у пациентов с существенно разной динамикой: в группах 2a и 2b значимая реабилитация континенции отмечена уже с 1-го месяца, а в группе 1 — с 7-го месяца; при этом в группе стандартной техники максимальная реабилитация отмечена только к 12-му месяцу, а применение модифицированных методик сократило период восстановления до 6 – 8 месяцев.

Таким образом, с 6-го месяца наблюдения в группе 2b отсутствовали пациенты с ТНМ, и только 9,5% частично-континентных пациентов (33,0%) к окончанию наблюдательного периода расценивали своё состояние как тяжёлое, согласно данным анкетирования. В свою очередь в группе 2a к 12-му месяцу наблюдения ТНМ и ЧУМ сохранялось у 8,0% и 36,0% пациентов соответственно, но в то же время никто из респондентов не оценивал своё состояние как очень тяжёлое с 6 месяца наблюдения и только 12,5% пациентов отметили его как тяжёлое к 12 месяцу. В группе 1 к 12-му месяцу ТНМ и ЧУМ определено у 31,1% и 46,7% пациентов, при этом к данному сроку 44,4% и 15,6% респондентов расценивали своё состояние как тяжёлое и очень тяжёлое соответственно. Тем не менее, несмотря на относительно более высокие показатели ТНМ и ЧУМ в группах 1 и 2a к окончанию наблюдения, необходимо акцентировать внимание на важном факте: как уже было упомянуто ранее, определённая доля пациентов в каждой из групп была полностью континентна непосредственно после удаления уретрального катетера. Вместе с тем при последующем наблюдении отмечена незначительная динамика реабилитации пациентов до уровня ПУМ: прирост доли пациентов, способных полностью контролировать утечку мочи в группах 1, 2a и 2b в течение всего наблюдательного периода составил только 2,2%, 12,0% и 9,6%, соответственно.

Немаловажным оказались данные оценки постоперационных СНМП у пациентов, достигших полного удержания мочи: у пациентов всех групп имелись достоверная редукция как обструктивных, так и ирритативных СНМП уже с 1-го месяца наблюдения до уровня 1–2 баллов в сравнении с исходными показателями и их стабилизация на достигнутом уровне в течение всего пе-

риода. Важно, что в группах модификации в течение наблюдательного периода не отмечался прирост уровня обструктивных СНМП, что следует трактовать как отсутствие послеоперационной ИВО. Наиболее значимо это было для пациентов группы 2b, где формирование постоперационного сужения / стриктуры анастомоза имело наибольшую вероятность, учитывая особенности анастомозирования. Качество жизни пациентов как отражение редукции СНМП закономерно повышалось во всех группах, что выражалось в снижении показателей QoL синхронно с 1-го месяца наблюдения. Прогнозируемо, что в конце периода наблюдения пациенты, достигшие реабилитации континенции в более поздние сроки, расценивали своё состояние несколько хуже по сравнению с теми респондентами, которые полностью восстановили функцию удержания в более ранние сроки наблюдения и не отмечали отрицательной динамики. Следует отметить, что межгрупповой анализ не выявил статистически значимых различий в показателях IPSS-QoL.

В комплексе исходная полная послеоперационная континенция определялась прежде всего прецизионным сохранением элементов наружного и внутреннего сфинктера уретры и техническими особенностями формирования ВУА в группах модифицированных техник. Оценка результатов схожих исследований также показывает, что максимальное сохранение осевого элемента наружного сфинктера МОУ и мышечных структур, входящих во внутренний сфинктер ШМП позволяют значимо увеличить частоту постоперационной полной континенции уже на ранних сроках наблюдения и уменьшить продолжительность реабилитации в случае формирования инконтиненции различной степени.

Имеется достаточное количество литературных данных о прямой зависимости между послеоперационной континенцией и длиной сохранённой МОУ, в частности известно, что протяжённость остаточной культи ≥ 13 мм ассоциирована с более высокой частотой послеоперационной континенции [27, 28]. Наряду с этими данными систематический обзор S. F. Mungovan et al. (2017) показал, что каждый сохранённый 1 мм МОУ увеличивает на 5 – 15% шанс на реабилитацию ПУМ, а каждые 10 мм — на 63 – 205% [29].

Полученные данные опосредовали движение дальнейшего диагностического поиска в направлении разработки методик «удлинения» культы уретры с тщательным контролем позитивного хирургического края. Так, Н. van Randenborgh et al. (2004) продемонстрировали результаты применения методики прецизионной интрапростатической диссекции, позволившей достичь удлинения уретры в среднем на 1 см: в группах стандартной ($n = 610$) vs модифицированной ($n = 403$) методик на сроках 1 и 6 месяцев после операции ПУМ отмечено в 15,0% и 76,0% случаев vs 33,0% и 89,0% наблюдений соответственно [30]. Эволюция данного подхода привела к созданию техники пресервации интрапростатической уретры (EPUP technique), основанной на «телескопизации» уретры, т.е. высвобождении из простаты на максимально возможном протяжении от верхушки до основания простаты. По сути в группе 2b мы также применяли подобный приём в собственной модификации [22, 29].

Не менее важным моментом при хирургии является сохранение ШМП, который может быть дополнен различными реконструктивными техниками, изменяющими её конфигурацию. Т. Hashimoto et al. (2018) представили результаты апробации нового латерального доступа к ШМП с прецизионной диссекцией волокон детрузора в месте перехода ШМП к основанию простаты, что позволило достичь высоких показателей полной континенции на ранних сроках наблюдения, к 1-й и 4-й неделям постоперационного периода ПУМ было определено у 80,0% и 92,0% пациентов соответственно [31]. Ранее Y. Tolkach et al. (2015) презентовали работу, демонстрирующую значимое преимущество в отношении раннего восстановления континенции при сохранении и реконструкции ШМП посредством использования модификации «deep dorsal stitch» ($n = 39$) по отношению к стандартной «tennis racket» ($n = 45$) через 1 месяц (43,6% vs 26,7% случаев, соответственно) и 3 месяца (60,0% vs 37,8% случаев, соответственно) после РПЭ [32].

Ограничения исследования. Связаны в первую очередь с различиями в объёмах выборки пациентов в группах, но скорректированы с помощью применения дополнительных модулей (поправки на неэквивалентность) статистических методов. Также

в рамках данной работы не проведена оценка влияния сохранённой длины стампа МОУ и протяжённости интрапростатической уретры на функцию реабилитации полной и частичной континенции; наряду с этим не проведено определение значимости техники реконструкции тазового дна и постоперационных упражнений по укреплению тазовой диафрагмы на скорость достижения уровня полной или частичной континенции. Следует отметить, что данные ограничения не являются первичными в отношении анализа данных в рамках данной работы и будут представлены в последующем.

Заключение

Заключая анализ функционального статуса нижних мочевых путей пациентов, перенесших опРПЭ, необходимо выделить основные ключевые моменты:

1. Применение модифицированной методики восстановления везикоуретрального сегмента в сравнении со стандартной позволяет статистически значимо снизить частоту недержания мочи непосредственно после удаления уретрального катетера.

2. Сохранение шейки мочевого пузыря и анастомозирование простатической уретры по типу «конец в конец» в качестве приёмов восстановления везикоуретрального сегмента определяют достоверно более ранние сроки реабилитации функции удержания мочи.

3. Сохранение шейки мочевого пузыря является значимым техническим приёмом, определяющим начало улучшения функции удержания мочи с 1-го месяца наблюдения при достижении стабильности этого показателя к 4-му месяцу наблюдения. Частота тотального недержания мочи к 12-му месяцу наблюдения не превышала 8,0% против 31,1% случаев при стандартных хирургических приёмах.

4. Авторская техника восстановления везикоуретрального сегмента является наиболее эффективной в достижении уровня полной и частичной континенции. Восстановление функции удержания отмечается у пациентов к первому месяцу наблюдения, но достижение полной стабильности в этом показателе отмечено уже ко 2-му месяцу наблюдения. Тотальное недержание мочи у этих пациентов не выявлено к 12-му месяцу наблюдения.

5. Анализ субъективной оценки пациентами тяжести своего состояния показал, что с течением времени тенденция к снижению этого показателя прослеживалась во всех группах, однако в исследуемых группах субъективная редукция степени недержания мочи была оценена значимо выше, чем в контрольной.

Полученные нами данные позволяют

считать необходимым и оправданным выполнение более прецизионных и технически сложных хирургических приёмов при выполнении опРПЭ, направленных на максимальное сохранение анатомических элементов сфинктерного комплекса, используя их в последующем восстановлении везикоуретрального сегмента.

Список литературы | References

- Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, Eastham JA, Enke CA, Farrington TA, Higano CS, Horwitz EM, Hurwitz M, Ippolito JE, Kane CJ, Kuettel MR, Lang JM, McKenney J, Netto G, Penson DF, Plimack ER, Pow-Sang JM, Pugh TJ, Richey S, Roach M, Rosenfeld S, Schaeffer E, Shabsigh A, Small EJ, Spratt DE, Srinivas S, Tward J, Sheard DA, Freedman-Cass DA. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5):479-505. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0023>
- Seisen T, Vetterlein MW, Karabon P, Jindal T, Sood A, Nocera L, Nguyen PL, Choueiri TK, Trinh QD, Menon M, Abdollah F. Efficacy of local treatment in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease at initial diagnosis. *Eur Urol*. 2018;73(3):452-461. <https://doi.org/doi:10.1016/j.eururo.2017.08.01>
- Рак простаты: от протеомики и геномики к хирургии. Под ред. М.И. Когана, Д.Ю. Пушкаря. Москва: Издательский дом "АБВ-пресс"; 2019. ISBN 978-5-903018-64-2. Kogan M.I., Pushkar D.Y., eds. *Prostate cancer: from proteomics and genomics to surgery*. Moscow: Publishing house "ABV-press"; 2019. ISBN 978-5-903018-64-2. (In Russ.)
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Andrén O, Steineck G, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer — 29-year follow-up. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2319-2329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807801>
- Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, Aronson WJ, Brawer MK. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):132-142. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615869>
- Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE; ProtecT Study Group. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606220>
- Vernooij RW, Lancee M, Cleves A, Dahm P, Bangma CH, Aben KK. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6):CD006590. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006590.pub3>
- Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2015;25(3):232-7. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000157>
- Borregales LD, Berg WT, Tal O, Wambi C, Kaufman S, Gaya JM, Urzúa C, Badani KK. 'Trifecta' after radical prostatectomy: is there a standard definition? *BJU Int*. 2013;112(1):60-7. <https://doi.org/10.1111/bju.12002>
- Xylinas E, Durand X, Ploussard G, Campeggi A, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, de la Taille A, Salomon L. Evaluation of combined oncologic and functional outcomes after robotic-assisted laparoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: trifecta rate of achieving continence, potency and cancer control. *Urol Oncol*. 2013;31(1):99-103. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2010.10.012>
- Johansson E, Steineck G, Holmberg L, Johansson JE, Nyberg T, Ruutu M, Bill-Axelsson A; SPCG-4 Investigators. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(9):891-9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70162-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70162-0)
- Salonia A, Abdollah F, Gallina A, Pellucchi F, Castillejos Molina RA, Maccagnano C, Rocchini L, Zanni G, Rigatti P, Montorsi F. Does educational status affect a patient's behavior toward erectile dysfunction? *J Sex Med*. 2008;5(8):1941-8. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.00810.x>
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994;151(1):54-61. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)34871-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)34871-1)
- Corona G, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, Maggi M, O'Neill TW, Pendleton N, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Finn JD, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Punab M, Silman AJ, Vanderschueren D, Wu FC; EMAS Study Group. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Sex Med*. 2010;7(4 Pt 1):1362-80. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01601.x>
- Averbeck MA, Woodhouse C, Comiter C, Bruschini H, Hanus T, Herschorn S, Goldman HB. Surgical treatment of post-prostatectomy stress urinary incontinence in adult men: Report from the 6th International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(1):398-406. <https://doi.org/10.1002/nau.23845>
- Borges RC, Tobias-Machado M, Gabriotti EN, Dos Santos Figueiredo FW, Bezerra CA, Glina S. Post-radical prostatectomy urinary incontinence: is there any discrepancy between medical reports and patients' perceptions? *BMC Urol*. 2019;19(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0464-6>
- Tang K, Jiang K, Chen H, Chen Z, Xu H, Ye Z. Robotic vs. Retropubic radical prostatectomy in prostate cancer: a systematic review and an meta-analysis update. *Oncotarget*.

- 2017;8(19):32237-32257.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.13332>
- 18 Hoyland K, Vasdev N, Abrof A, Boustead G. Post-radical prostatectomy incontinence: etiology and prevention. *Rev Urol.* 2014;16(4):181-8
PMID: 25548545 PMCID: PMC4274175
- 19 Burnett AL, Mostwin JL. In situ anatomical study of the male urethral sphincteric complex: relevance to continence preservation following major pelvic surgery. *J Urol.* 1998;160(4):1301-6.
PMID: 9751340
- 20 Koraitim MM. The male urethral sphincter complex revisited: an anatomical concept and its physiological correlate. *J Urol.* 2008;179(5):1683-9.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.01.010>
- 21 Cui J, Guo H, Li Y, Chen S, Zhu Y, Wang S, Wang Y, Liu X, Wang W, Han J, Chen P, Nie S, Yin G, Shi B. Pelvic floor reconstruction after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis of different surgical techniques. *Sci Rep.* 2017;7(1):2737.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-02991-8>
- 22 Nunez Bragayrac LA, Hussein AA, Attwood K, Pop E, James G, Osei J, Murekeysoni C, Kauffman EC. Feasibility and continence outcomes of extended prostatic urethral preservation during robot-assisted radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020;23(2):286-294.
<https://doi.org/10.1038/s41391-019-0173-y>
- 23 Ikarashi D, Kato Y, Kanehira M, Takata R, Ito A, Onoda M, Kato R, Matsuura T, Iwasaki K, Obara W. Appropriate preoperative membranous urethral length predicts recovery of urinary continence after robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):224.
<https://doi.org/10.1186/s12957-018-1523-2>
- 24 Перлин Д.В., Зипунников В.П., Дымков И.Н., Шманев А.О. Функциональные результаты интрафасциальной эндоскопической экстраперитонеальной радикальной простатэктомии. *Вестник урологии.* 2018;6(1):18-26.
Perlin D.V., Zipunnikov V.P., Dymkov I.N., Shmanev A.O. Functional results of endoscopic extraperitoneal radical intrafascial prostatectomy. *Vestn. Urol.* 2018;6(1):18-26. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-1-18-26>
- 25 Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol.* 1998;160(6 Pt 2):2418-24.
<https://doi.org/10.1097/00005392-199812020-00010>
- 26 Патент № 2731790 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Белоусов И.И., Тохтамишян С.К., Коган М.И., Чибичан М.Б., Митусов В.В., Хасигов А.В., Исмаилов Р.С. Способ формирования уретро-уретроанастомоза при выполнении позадилоной радикальной простатэктомии у пациентов с раком предстательной железы: № 2019132806: заявл. 15.10.2019; опубл. 08.09.2020. Belousov I.I., Tokhtamishyan S.K., Kogan M.I., Chibichyan M.B., Mitusov V.V., Khasigov A.V., Ismailov R.S., inventors; Belousov I.I., Tokhtamishyan S.K., assignee. [Method of forming urethro-urethroanastomosis when performing retro-pubic radical prostatectomy in patients with prostate cancer]. Russian Federation patent RU 2731790 C1, IPC A61B 17/00. 2020 Sep 08. (In Russ.)
EDN: SHGXZB
- 27 Ando S, Kamei J, Yamazaki M, Sugihara T, Kameda T, Fujisaki A, Kurokawa S, Takayama T, Fujimura T. Longer preserved urethral length in robot-assisted radical prostatectomy significantly contributes to post-operative urinary continence recovery. *BJUI Compass.* 2021;3(2):184-190.
<https://doi.org/10.1002/bco2.128>
- 28 Tienza A, Robles JE, Hevia M, Algarra R, Diez-Caballero F, Pascual JI. Prevalence analysis of urinary incontinence after radical prostatectomy and influential preoperative factors in a single institution. *Aging Male.* 2018;21(1):24-30.
<https://doi.org/10.1080/13685538.2017.1369944>
- 29 Mungovan SF, Sandhu JS, Akin O, Smart NA, Graham PL, Patel MI. Preoperative membranous urethral length measurement and continence recovery following radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2017;71(3):368-378.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.023>
- 30 van Randenborgh H, Paul R, Kübler H, Breul J, Hartung R. Improved urinary continence after radical retropubic prostatectomy with preparation of a long, partially intraprostatic portion of the membranous urethra: an analysis of 1013 consecutive cases. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004;7(3):253-7.
<https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500726>
- 31 Hashimoto T, Yoshioka K, Gondo T, Hasama K, Hirasawa Y, Nakashima J, Tachibana M, Ohno Y. The impact of lateral bladder neck preservation on urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol.* 2018;32(1):40-45.
<https://doi.org/10.1089/end.2017.0459>
- 32 Tolkach Y, Godin K, Petrov S, Schelin S, Imkamp F. A new technique of bladder neck reconstruction during radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Int Braz J Urol.* 2015;41(3):455-65.
<https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0341>

Сведения об авторах | Information about the authors

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

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>
dept_kogan@mail.ru

Игорь Иванович Белоусов — 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

Igor I. Belousov — 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 Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0674-9429>
belrost_dept@mail.ru

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

г. Ростов-на-Дону, Россия

Valery V. Mitusov — 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

Rostov-on-Don, Russian Federation

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

mvv@list.ru

Сурен Капрелович Тохтамишян — аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; врач-уролог, урологическое отделение, МАУ «ЦГБ г. Азова»

г. Ростов-на-Дону, Россия

Suren K. Tokhtamishyan — M.D.; Postgrad. Student, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Urologist, Urology Division, Azov City Central Hospital

Rostov-on-Don, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-0674-3601>

kaprelovich@yandex.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

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>

dr.ruslan.ismailov@gmail.com

УДК 616.61-002.3-007.27-022.18-089.48
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-4-70-78>



Факторы риска реинфекции у пациентов после дренирования верхних мочевых путей по поводу обструктивного пиелонефрита

© Ибрагим Э. Мамаев^{1,2}, Эмиль М. Алекберов^{1,2}, Кирилл И. Глинин^{1,2},
Гаджимурад Ш. Сайпулаев², Сергей В. Котов¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова» Минздрава России

117321, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

² ГБУЗ «Городская Клиническая Больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения Москвы»

115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26

Аннотация

Введение. Реинфекция после дренирования обструктивного пиелонефрита усугубляет послеоперационное течение заболевания и отодвигает срок возможного хирургического вмешательства, направленного на устранение причины обструкции.

Цель исследования. Определить долю пациентов, демонстрирующих развитие клинически значимой реинфекции после дренирования верхних мочевых путей по поводу обструктивного пиелонефрита, исследовать связь сроков дренирования с развитием инфекционно-воспалительных осложнений, а также оценить факторы риска развития реинфекции.

Материалы и методы. Проведён анализ данных 1022 пациентов, находившихся на стационарном лечении в период с января 2019 года по декабрь 2021 года, которым проведено дренирование верхних мочевых путей по поводу обструктивного пиелонефрита. Раздельно оценены данные у пациентов после нефростомии и стентирования. Проведён ретроспективный анализ времени и частоты развития реинфекции, а также влияние сахарного диабета на повторное развитие пиелонефрита.

Результаты. Клиническая картина реинфекции за время дренирования развилась у 16 (4,8%) пациентов с нефростомой и 45 (6,5%) пациентов со стентом. В группе нефростомии реинфекция отмечена в течение первых 2-х недель с момента дренирования у четырёх (25%) пациентов, на 3 – 4 неделе — у 11 (69%). В группе стентирования количество больных, имевших инфекционное осложнение в первые две недели составляло 15 (33%), а в последующие две недели достигало 22 (49%). Доля пациентов с сахарным диабетом оказалась выше среди тех, у кого пиелонефрит развился повторно.

Заключение. Доля пациентов, госпитализированных с клиникой реинфекции после дренирования верхних мочевых путей, составила 6%. Отмечена тенденция к нарастанию числа госпитализаций с рецидивом пиелонефрита на фоне дренажа при сроке дренирования, превышающем 2 недели. Продемонстрирована статистически значимая разница в риске развития реинфекции между 1 – 2 и 3 – 4 неделями дренирования ($p < 0,05$).

Ключевые слова: пиелонефрит; обструктивный пиелонефрит; стентирование; нефростомия; реинфекция

Аббревиатуры: с-реактивный белок (СРБ); верхние мочевые пути (ВМП); сахарный диабет (СД); инфравезикальная обструкция (ИВО)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года). **Вклад авторов:** И.Э. Мамаев — разработка дизайна исследования, обзор публикаций, анализ данных, написание текста рукописи; Э.М. Алекберов, К.И. Глинин, Г.Ш. Сайпулаев — сбор и анализ данных; С.В. Котов — разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование.

✉ **Корреспондирующий автор:** Ибрагим Энверович Мамаев; email: dr.mamaev@mail.ru

Поступила в редакцию: 26.09.2022. **Принята к публикации:** 13.12.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Мамаев И.Э., Алекберов Э.М., Глинин К.И., Сайпулаев Г.Ш., Котов С.В. Факторы риска реинфекции у пациентов после дренирования верхних мочевых путей по поводу обструктивного пиелонефрита. *Вестник урологии*. 2022;10(4):70-78. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-70-78.

Risk factors for re-infection in patients after drainage of the upper urinary tract due to obstructive pyelonephritis

© Ibragim E. Mamaev^{1,2}, Emil M. Alekberov^{1,2}, Kirill I. Glinin^{1,2},
Gadzhimurad Sh. Saypulaev², Sergey V. Kotov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University)

1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russian Federation

² Buyanov Moscow City Clinical Hospital — Moscow Healthcare Department

26 Bakinskaya St., Moscow, 115560, Russian Federation

Abstract

Introduction. Reinfection after drainage of obstructive pyelonephritis exacerbates the postoperative course of the disease and delays the possible surgical intervention aimed at eliminating the cause of obstruction.

Objectives. To determine the percentage of re-infection in patients drained with double-J stent or nephrostomy catheter for obstructive pyelonephritis. To assess the relationship between the timing of drainage removal and development of re-infection. To establish risk factors for the development of re-infection.

Materials and methods. Medical records from 1022 patients who were treated from January 2019 to December 2021 and underwent drainage for obstructive pyelonephritis. The data in patients after nephrostomy and stenting were evaluated separately. A retrospective analysis of the time and frequency of the development of re-infection, as well as the effect of diabetes mellitus on pyelonephritis relapse, was carried out.

Results. Re-infection during drainage developed in 16 (4.8%) patients with a nephrostomy and 45 (6.5%) patients with a stent. Among those who had re-infection in the nephrostomy-group, 4 (25.0%) patients noted it within two weeks from the moment of drainage, and 11 (69.0%) at three-four weeks. In the stent-group, the number of patients who had a complication during the first two weeks was 15 (33.0%), and it was 22 (49.0%) during the next two weeks. The proportion of patients with diabetes mellitus was higher among those who developed pyelonephritis again.

Conclusion. The percentage of patients hospitalized with clinical re-infection after drainage of the upper urinary tract was 6.0%. There was an increase in the number of hospitalizations with recurrent pyelonephritis in cases where the drainage period lasted more than two weeks ($p < 0.05$).

Keywords: pyelonephritis; obstructive; stenting; nephrostomy; re-infection

Abbreviations: bladder outlet obstruction (BOO); c-reactive protein (CRP); diabetes mellitus (DM); upper urinary tract (UUT)

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). **Authors' contribution:** I.E. Mamaev — study design, literature review, drafting the manuscript; E.M. Alekberov, K.I. Glinin, G.Sh. Saypulaev — data acquisition, data analysis; S.V. Kotov — study concept and design, supervision.

✉ **Corresponding author:** Ibrahim Enverovich Mamaev; email: dr.mamaev@mail.ru

Received: 09/26/2022. **Accepted:** 12/13/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Mamaev I.E., Alekberov E.M., Glinin K.I., Saipulaev G.Sh., Kotov S.V. Risk factors for re-infection in patients after drainage of the upper urinary tract due to obstructive pyelonephritis. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):70-78. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-70-78.

Введение

Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов и Американской Урологической Ассоциации, обструкция верхних мочевых путей, обусловленная камнем и вызвавшая воспалительный процесс должна быть разрешена путём дренирования мочеточниковым стентом или нефростомой [1].

Установка внутреннего мочеточникового стента — на сегодняшний день один из наиболее распространённых вариантов дренирования при инфекционно-

воспалительных заболеваниях верхних мочевых путей, в основе которых лежит нарушение пассажа мочи [2]. Несмотря на то, что внутреннее дренирование мочеточниковыми стентами — неотъемлемый компонент стандартной урологической практики, для пациента их использование чревато довольно значимыми проблемами. Дизурия, боль в поясничной и надлобной областях, гематурия и клинически проявляющаяся мочевиная инфекция в той или иной мере присутствуют у большинства пациентов, имеющих внутренний моче-

точниковый стент [3]. Также известно, что мочеточниковые стенты в большинстве случаев через некоторое время после установки покрываются бактериальными биоплёнками, при этом стерильная моча не исключает бактериальной колонизации и вероятного развития последующей клинической картины мочевого инфекции [4]. Внутреннее дренирование верхних мочевых путей как по поводу воспалительных заболеваний на фоне обструкции, так и после уретеропиелоскопии само по себе способно приводить к клинически значимым рецидивам мочевого инфекции, в частности к пиелонефриту.

Схожая ситуация с воспалительными осложнениями персистирующих нефростомических дренажей. Одним из важных факторов, определяющих вероятность развития воспалительных осложнений на фоне мочевого дренажа, является длительность его пребывания [5]. Есть данные, что до 14% пациентов демонстрируют клинически значимую мочевую инфекцию в 30-дневный срок от момента их первичной постановки [6]. Однако авторы не приводят данных риска пиелонефрита в различные периоды времени в рамках месяца, что, на наш взгляд, было бы целесообразно.

Цель исследования: провести ретроспективную оценку взаимосвязи сроков дренирования верхних мочевых путей стентом или нефростомой, а также наличием у пациента такого сопутствующего заболевания, как сахарный диабет, с развитием острого пиелонефрита до избавления от дренажа.

Материалы и методы

Проведена ретроспективная оценка данных пациентов, которым было выполнено дренирование верхних мочевых путей внутренним стентом или нефростомическим дренажем по поводу обструктивного пиелонефрита, находившихся на стационарном лечении в «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ» за период с 1 января 2019 года по 31 декабря 2021 года. На основании анализа электронных медицинских карт собраны демографические и клинические данные больных. Оценены следующие показатели: пол, возраст, причина обструкции, метод дренирования, наличие и характер мочевой

флоры, наличие сахарного диабета (СД), а также сроки избавления от дренажа. Отдельно зафиксировано число пациентов, имевших рецидив клинической формы инфекции верхних мочевых путей, развившейся до удаления дренажа в случаях, когда это приводило к внеплановой госпитализации. В данной группе, помимо перечисленного выше, подсчитаны сроки развития воспалительных осложнений на фоне дренирования.

В исследование включены пациенты с подтверждённым диагнозом «острый обструктивный пиелонефрит», которым было выполнено дренирование верхних мочевых путей. При выписке все больные письменно информировались о необходимости обращения за урологической помощью в течение месяца после дренирования с целью избавления от дренажа. Критерии исключения: двусторонний процесс с необходимостью билатерального дренирования, сепсис, обструкция мочевых путей на фоне персистирующего злокачественного новообразования, отсутствие документального подтверждения факта удаления стента, смерть пациента.

Для постановки диагноза «острый обструктивный пиелонефрит» использовали сочетание следующих показателей: локальная боль, лихорадка, лейкоцитоз, повышение уровня с-реактивного белка (СРБ), дилатация собирательной системы почки при ультразвуковом исследовании.

В качестве внутреннего дренажа применяли двухпетлевой полиуретановый мочеточниковый стент 7 Ch («Coloplast A/S», Humlebæk, Denmark) длиной 26 или 28 см в зависимости от роста пациента, для нефростомии — пункционный набор Kolibri с катетером Vortek J-типа диаметром 10 Ch («Coloplast A/S», Humlebæk, Denmark).

При микробиологическом исследовании клинически значимым титром считалась концентрация микроорганизмов $\geq 10^4$ КОЕ/мл.

Условиям завершения стационарного лечения было сочетание следующих факторов: отсутствие лихорадки, адекватная функция дренажа, отсутствие значимой гематурии, тенденция к снижению лейкоцитоза и СРБ, а также субъективное улучшение самочувствия.

Стандартной рекомендацией при переводе пациентов на амбулаторное лечение

являлось продолжение антибактериальной терапии сроком на 5 – 7 дней и выполнение нативной компьютерной томографии верхних мочевых путей с последующим обращением за консультацией в течение 2-х недель.

Вопрос последующего избавления от мочевого дренажа решался на основании данных компьютерной томографии или антеградной пиелоуретрографии. При наличии конкремента выполняли его удаление. В случае, когда камень не обнаруживался и поводов предполагать другие причины обструкции не было, удаляли дренаж. У пациентов с нефростомой удаление предварялось антеградной пиелоуретрографией. Проведена оценка сроков завершения дренирования в обеих группах.

В отдельную категорию отнесены пациенты, имевшие клинический рецидив мочевой инфекции на фоне дренирования. В качестве критериев клинического рецидива были приняты те же показатели, что использовались выше для постановки диагноза «обструктивный пиелонефрит» за исключением дилатации собирательной системы почки. В данной когорте исследованы как сроки наступления осложнения, так и доступные в медицинских картах характеристики пациентов, оценка которых может оказаться прогностически значимой с точки зрения возникновения описанного осложнения (пол, возраст, наличие СД, характер возбудителя).

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных проведена при помощи пакета программ PAST ver. 4.09 (Hammer et al., 2001). Данные протестированы на нормальность распределения с помощью методов Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова. Использовался расчёт коэффициента ассоциации Kramer и U критерий Mann-Whitney. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В период с января 2019 года по декабрь 2021 года в урологическом отделении «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ» 1114 пациентам с односторонним обструктивным пиелонефритом, не связанным с онкологической обструкцией, было выполнено дренирование ВМП мочеточниковым стентом или нефростомой. 87 из них не удалось отследить, 5 скончались по причинам,

не связанным с урологической патологией. Таким образом, непосредственно в исследование включено 1022 (432 мужчины и 590 женщин) пациента, которым было проведено дренирование ВМП нефростомой или внутренним мочеточниковым стентом с целью декомпрессии верхних мочевых путей при обструктивном пиелонефрите. Пациенты разделены на 2 группы: группа 1 — 690 пациентов, дренирование которых осуществлено мочеточниковым стентом и группа 2 — 332 пациента, которым в качестве метода дренирования выполнена пункционная нефростомия. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов
Table 1. Primary patient demographics

Характеристики <i>Characteristics</i>	Группа 1 <i>Group 1</i>	Группа 2 <i>Group 2</i>
Возраст, лет $M \pm SD$ <i>Age, years $M \pm SD$</i>	55,2 $\pm$ 15,6	56,1 $\pm$ 14,9
Мужчины, n <i>Male, n</i>	242	213
Женщины, n <i>Female, n</i>	448	119
Средний койко-день после дренирования <i>Average bed-day after drainage</i>	3,3	3,5
Сахарный диабет, n (%) <i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	163 (23,6%)	52 (15,7%)

Средний возраст пациентов в группах практически не различался — 55,2 и 56,1 года. Что касается гендерного распределения, то оно различалось очень значительно: в группе пациентов со стентом имелось почти двукратное преобладание женщин (448 против 242 мужчин), а среди тех, кому установлена нефростома наблюдалась обратная пропорция (211 мужчин против 119 женщины).

Более половины больных в обеих группах не имели бактериального роста в моче, полученной в ходе вмешательства по дренированию почки. При оценке клинически значимого титра выявлено, что наиболее часто высеваются указанные далее возбудители. В группе 1 *Enterococcus faecalis* выявлен у 83 пациентов (12,0%), *Escherichia coli* — у 79 (11,4%) пациентов и *Klebsiella pneumoniae* — у 21 (3,0%) па-

циентов. В группе 2 распределение было следующим: *E. faecalis* идентифицирован у 37 (11,1%) пациентов, *E. coli* — у 40 (12,0%) и *K. pneumoniae* — у 11 (3,3%) пациентов. Также в обеих группах пациентов определялся рост *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* и *Candida albicans*, однако доля этих возбудителей в общей массе не превышала 1,0% (табл. 2).

Таблица 2. Первично идентифицированные микроорганизмы

Table 2. Primarily identified microorganisms

Идентифицированные микроорганизмы, ≥ 104 КОЕ/мл Identified microorganisms, ≥ 104 CFU/ml	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2
	n (%)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	83 (12,0%)	37 (11,1%)
<i>Escherichia coli</i>	79 (11,4%)	40 (12,0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21 (3,0%)	11 (3,3%)

Для достижения критериев, соответствующих возможности перевода пациента на амбулаторный режим продолжения терапии после установки дренажа, потребовалось в среднем 3,3 дня в группе 1 и 3,5 — в группе 2.

Сроки излечения от дренажей приведены на рисунке 1.

Одним из наиболее значимых для нас показателей явилось число пациентов,

имевших клинический рецидив мочевого инфекции в виде острого пиелонефрита за время нахождения с дренажем. Шестидесять один (6,0%) пациент был госпитализирован повторно с картиной клинически значимой реинфекции. При этом в группе стента это было 45 (6,5%) пациентов, а в группе нефростомы — 16 (4,8%) пациентов. Сроки развития осложнения по группам представлены на рисунке 2.

Также изменения отмечены в характере бактериального роста у пациентов с клиникой реинфекции. Факт микробного роста в клинически значимом титре отмечен у 38 (62,0%) пациентов (табл. 3).

Таблица 3. Идентифицированные микроорганизмы при реинфекции

Table 3. Identified microorganisms in re-infection

Идентифицированные микроорганизмы, ≥ 104 КОЕ/мл Identified microorganisms, ≥ 104 CFU/ml	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2
	n (%)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	9 (19,6%)	5 (31,3%)
<i>Escherichia coli</i>	4 (8,7%)	1 (6,3%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (8,7%)	2 (12,5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (6,5%)	2 (12,5%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (2,2%)	2 (12,5%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (2,2%)	2 (12,5%)
<i>Candida albicans</i>	2 (4,3%)	—

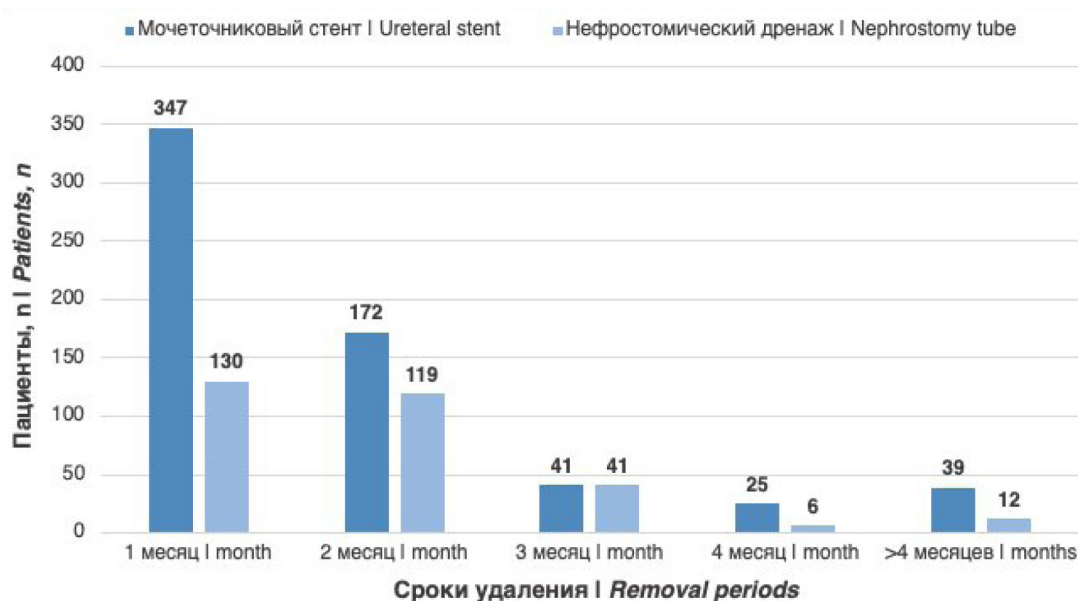


Рисунок 1. Сроки удаления внутреннего мочеточникового стента и нефростомического дренажа
Figure 1. Timing of ureteral stent and nephrostomy tube removal

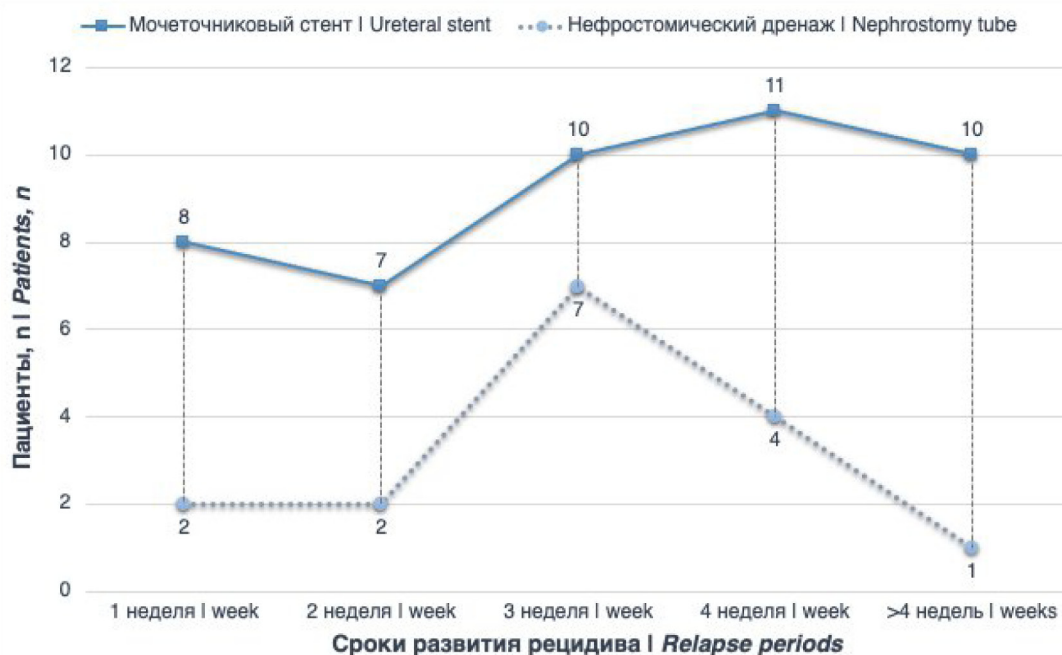


Рисунок 2. Сроки развития рецидива пиелонефрита у пациентов с мочеточниковым стентом и нефростомическим дренажом

Figure 2. Timing of pyelonephritis relapse in patients with ureteral stent and nephrostomy drainage

В группе пациентов с мочеточниковым стентом 163 (23,6%) пациента имели СД, в то время как среди пациентов перенесших нефростомию таковых было 52 (15,7%). Однако среди продемонстрировавших реинфекцию доля имевших диагноз СД уже иная: это 15 (33,3%) пациентов в группе больных с мочеточниковым стентом и 3 (18,8%) пациента в группе с нефростомой.

Также очевидно, что изменилось соотношение наиболее часто выявляемых микроорганизмов: если в группе 1 изначальная частота выявления *E. faecalis* и *E. coli* были сравнимы (12,0% и 11,4%), то у пациентов с реинфекцией соотношение изменилось в пользу *E. faecalis* (19,6% и 8,7%). В группе 2 аналогичная ситуация, только с ещё большей разницей: первоначальная частота идентификации составила у *E. faecalis* — 11,1%, *E. coli* — 12%, а при реинфекции — уже 31,3% и 6,3% соответственно. Помимо этого, у пациентов, госпитализированных с клиникой реинфекции,кратно выросла доля типично госпитальных возбудителей *P. aeruginosa*.

Обсуждение

Первое, что обращает на себя внимание при оценке состава групп, — это разница в гендерном соотношении пациентов

дренированных стентом и нефростомой. Врач чаще предлагает установку стента женщинам и нефростомического дренажа мужчинам. В основе два фактора — возможность обойтись использованием локальной анестезии при проведении ригидной цистоскопии у женщин и риск пузырно-мочеточникового рефлюкса при наличии инфравезикальной обструкции (ИВО) у мужчин.

При первичном дренировании в обеих группах доля положительных культуральных исследований мочи, полученной при постановке дренажа, составила не более 35,0%. K. Yoshimura et al. (2005) в своём исследовании демонстрируют подобный результат [7]. При этом данные большинства исследований говорят о преобладании *E. coli*, что соотносится с результатами в группе нефростомии, однако в группе стентирования у наших пациентов незначительно преобладал *E. faecalis*.

В ситуации с реинфекцией картина меняется. У пациентов со стентом более чем двукратное преобладание *E. faecalis* (19,6%) над остальными возбудителями, а микробиологическое исследование, у имевших нефростомический дренаж, по-прежнему демонстрирует преобладание *E. coli* (34,0%).

На сегодняшний день не существует доказательных данных в отношении стандартов длительности дренирования перед последующей литотрипсией [8]. По данным Y. F. Shi et al. (2016), основанных на оценке динамики лейкоцитоза, лейкоцитурии и наличия положительного посева мочи, в большинстве случаев семи дней дренирования стентом после обструктивного пиелонефрита достаточно для того, чтобы можно было безопасно провести вмешательство по удалению конкремента [9]. Y. Itami et al. (2021) на основании ретроспективной оценки скорости колонизации дренажа и частоты развития послеоперационных осложнений пришли к выводу, что оптимальным может считаться интервал в 7 – 21 день [10]. Однако на практике временной интервал между постановкой дренажа и литотрипсией бывает и больше. Как видно на рисунках 1 и 2, как минимум половина наших пациентов избавляется от стента не ранее, чем через месяц после его установки. С нефростомическими дренажами ситуация ещё менее благоприятная: число пациентов, избавившихся от дренажа за второй месяц, практически равно тому, что мы видим за первый, также много тех, кто носит нефростому по 3 – 4 месяца. На наш взгляд, в основе такого различия между группами лежат два фактора. Первый — значимый дискомфорт, обусловленный внутренним стентом. Стент-ассоциированная симптоматика стимулирует пациента к скорейшему избавлению от дренажа. Второй фактор — сравнительно лучшая комплаентность пациентов-женщин, а последние, как мы видим, значимо преобладают в группе 1.

Доля случаев клинически значимой реинфекции в нашем исследовании составила 6,5% в группе 1 и 4,8% — в группе 2. В целом это сравнительно низкий показатель, например, в исследовании E. Kord et al. (2011) с реинфекцией после установки стента были госпитализированы 28,0% пациентов [11]. Однако в нашем случае следует помнить о несовершенстве ретроспективного исследования и понимать, что дренированные пациенты с пиелонефритом могли госпитализироваться в другие лечебные учреждения и не быть учтены. Тем не менее ясно, что разница в доле пациентов, имевших реинфекцию, в группе стента и в группе нефростомы минимальна.

Важным аспектом оценки пациентов

с реинфекцией является срок её развития от момента постановки дренажа. Как видно на рисунках 3 и 4, в группе 1 рост числа осложнений начинается на третьей неделе и, достигнув максимума на четвертой, переходит в состояние нисходящего плато. В группе 2 максимум реинфекции приходится на третью неделю с последующим снижением. Объяснить подобную динамику можно разными причинами. Как правило, на второй неделе после установки дренажа заканчивается приём антибиотиков. Имеют значение развитие бактериурии и формирование биоплёнок на поверхности дренажей. По данным K. S. Shabeena et al. (2018), более 20,0% пациентов имеют и то и другое после 15-го дня от момента установки стента [3]. Известно, что такие патогены, как *E. coli* и *E. faecalis*, начинают формировать на дренаже биоплёнку уже в течение первых 24 часов [12, 13]. Образование биоплёнки на дренаже означает, что антибиотикопрофилактика не сможет обеспечить санацию мочевых путей до момента удаления дренажа, тем не менее E. O. Kehinde et al. (2002) рекомендуют антибиотикопрофилактику при удалении стента, объясняя это соображениями предотвращения бактериемии [14].

Рост уровня клинически значимой реинфекции, начиная с третьей недели от дренирования, — наверное, самый значимый показатель, который нам удалось продемонстрировать в данном исследовании. Применительно к обеим группам сравнение риска возникновения осложнения на 1 – 2 неделе и на 3 – 4 неделе продемонстрировало статистически значимую связь между временем, прошедшим после имплантации, и риском реинфекции ($p < 0,05$).

Схожие данные были продемонстрированы в исследовании A. K. Coskun et al. (2011), посвящённом оценке раннего удаления мочеточникового стента у пациентов, перенёсших трансплантацию почки, авторы считают, что удаление стента через две недели после перенесённой операции снижает частоту инфекционно-воспалительных осложнений [15].

Как и в случае с другими инфекционно-воспалительными заболеваниями, наличие у пациента СД считается фактором риска реинфекции. Если в группе 1 было 23,6% пациентов с диабетом, то среди имевших реинфекцию доля таковых составляла уже

33,3%. Среди пациентов группы 2 СД страдали 15,7%, а доля имевших СД среди повторно госпитализированных с пиелонефритом составила 18,8%. Связь гипергликемии и реинфекции у пациентов с мочеточниковым стентом продемонстрирована в работе E. Kord et al. (2019) [16]. Тем не менее в нашем исследовании разница в абсолютных цифрах реинфекции у пациентов с диабетом и без него не оказалась статистически значимой ни в одной из групп ($p = 0,344$).

Признаков связи параметров пола, возраста пациентов и характера возбудителя при первичном обращении с частотой реинфекции в нашем исследовании также не отмечено.

Заклучение

Основной вывод, который позволяют сделать полученные данные, это необходимость сокращать для большинства пациентов время дренирования мочевых путей при обструктивном пиелонефрите до двух недель.

Очевидно, что целесообразны будут дополнительные исследования, которые позволят подтвердить безопасность проведения литотрипсии в более ранние сроки после перенесённого пиелонефрита, а также определить группы пациентов, требующих индивидуального подхода как с точки зрения сроков дренирования, так и с позиции подготовки к операции.

Список литературы | 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 Kehinde EO, Al-Awadi KA, Tawheed A, Al-Hunayan A, Ali Y, Mahmoud AH. Factors affecting the fate of prolonged forgotten 'J' stents. *Scand J Urol Nephrol*. 2001;35(3):222-7. <https://doi.org/10.1080/003655901750292006>
- 3 Shabeena KS, Bhargava R, Manzoor MAP, Mujeerburahman M. Characteristics of bacterial colonization after indwelling double-J ureteral stents for different time duration. *Urol Ann*. 2018;10(1):71-75. https://doi.org/10.4103/UA.UA_158_17
- 4 Zumstein V, Betschart P, Buhmann MT, Albrich WC, Nolte O, Güsewell S, Engeler DS, Schmid HP, Ren Q, Abt D. Detection of microbial colonization of the urinary tract of patients prior to secondary ureterorenoscopy is highly variable between different types of assessment: results of a prospective observational study. *Biofouling*. 2019;35(10):1083-1092. <https://doi.org/10.1080/08927014.2019.1692000>
- 5 Hanna B, Zhuo K, Chalasani V, Vass J, Rasiah K, Wines M, Vaux K, Chung A. Association between ureteric stent dwell time and urinary tract infection. *ANZ J Surg*. 2021;91(1-2):187-191. <https://doi.org/10.1111/ans.16414>
- 6 Szvalb AD, El Haddad H, Rolston KV, Sabir SH, Jiang Y, Raad II, Viola GM. Risk factors for recurrent percutaneous nephrostomy catheter-related infections. *Infection*. 2019;47(2):239-245. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1245-y>
- 7 Yoshimura K, Utsunomiya N, Ichioka K, Ueda N, Matsui Y, Terai A. Emergency drainage for urosepsis associated with upper urinary tract calculi. *J Urol*. 2005;173(2):458-62. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000150512.40102.bb>
- 8 Swonke ML, Mahmoud AM, Farran EJ, Dafashy TJ, Kerr PS, Kosarek CD, Sonstein J. Early Stone Manipulation in Urinary Tract Infection Associated with Obstructing Nephrolithiasis. *Case Rep Urol*. 2018;2018:2303492. <https://doi.org/10.1155/2018/2303492>
- 9 Shi YF, Li WG, Zhang J, Xia SJ, Sun XW. [Effect of double-J stent indwelling time in treatment of ureteric calculi complicated with infection]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016;96(32):2588-91. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.32.015>
- 10 Itami Y, Miyake M, Owari T, Iwamoto T, Gotoh D, Momose H, Fujimoto K, Hirao S. Optimal timing of ureteroscopic lithotripsy after the initial drainage treatment and risk factors for postoperative febrile urinary tract infection in patients with obstructive pyelonephritis: a retrospective study. *BMC Urol*. 2021;21(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00754-8>
- 11 Kord E, Siegel Y, Cooper A, Hirsh S, Goltsman G, Zisman A. Risk factors for re-infection in patients drained with DJ stent for ureterolithiasis and sepsis. *J Urol*. 2017;197(4S):e1006. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.02.2157>
- 12 Stickler DJ. Bacterial biofilms in patients with indwelling urinary catheters. *Nat Clin Pract Urol*. 2008;5(11):598-608. <https://doi.org/10.1038/ncpuro1231>
- 13 Gabi M, Hefermehl L, Lukic D, Zahn R, Vörös J, Eberli D. Electrical microcurrent to prevent conditioning film and bacterial adhesion to urological stents. *Urol Res*. 2011;39(2):81-8. <https://doi.org/10.1007/s00240-010-0284-3>
- 14 Kehinde EO, Rotimi VO, Al-Awadi KA, Abdul-Halim H, Boland F, Al-Hunayan A, Pazhoor A. Factors predisposing to urinary tract infection after J ureteral stent insertion. *J Urol*. 2002;167(3):1334-7. PMID: 11832726
- 15 Coskun AK, Harlak A, Ozer T, Eytilen T, Yigit T, Demirbaş S, Uzar Aİ, Kozak O, Cetiner S. Is removal of the stent at the end of 2 weeks helpful to reduce infectious or urologic complications after renal transplantation? *Transplant Proc*. 2011;43(3):813-5. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.11.016>
- 16 Kord E, Siegel YI, Goltsman G, Hirsh S, Zisman A. Risk factors for recurrent infection in patients drained with a DJ stent for ureterolithiasis and sepsis. *J Urol*. 2019;201(4S):e172. <https://doi.org/10.1097/01.JU.0000555203.51979.44>

Сведения об авторах | Information about the authors

Ибрагим Энверович Мамаев — кандидат медицинских наук; доцент кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ»

г. Москва, Россия

Ibragim E. Mamaev — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc. Prof. (Docent), Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Head, Urology Division, Buyanov Moscow City Clinical Hospital — Moscow Healthcare Department

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-5755-5950>

dr.mamaev@mail.ru

Эмиль Мушфигович Алекберов — клинический ординатор кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; врач урологического отделения ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ»

г. Москва, Россия

Emil M. Alekberov — M.D.; Resident, Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Urologist, Urology Division, Buyanov Moscow City Clinical Hospital — Moscow Healthcare Department

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-0167-4344>

alekberov.e.m@yandex.ru

Кирилл Игоревич Глинин — ассистент кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; врач урологического отделения ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ»

г. Москва, Россия

Kirill I. Glinin — M.D.; Assist.Prof., Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Urologist, Urology Division, Buyanov Moscow City Clinical Hospital — Moscow Healthcare Department

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-1989-3254>

glinin.doc@gmail.com

Гаджимурад Шамильевич Сайпулаев — врач урологического отделения ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ»

г. Москва, Россия

Gadzhimurad Sh. Saipulaev — M.D.; Urologist, Urology Division, Buyanov Moscow City Clinical Hospital — Moscow Healthcare Department

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-9130-148X>

dr.saipulaev@mail.ru

Сергей Владиславович Котов — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

г. Москва, Россия

Sergey V. Kotov — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

urokotov@mail.ru



Оценка эффективности и безопасности эндоскопического лечения облитерации бульбарно-мембранозного отдела уретры

© Шухрат Т. Мухтаров¹, Фуркат Р. Насиров¹, Мухаммадзариф М. Бахадирханов¹, Нозима Д. Уралова¹, Фархад А. Акилов², Джалал Х. Мирхамидов², Азизбек Б. Шомаруфов^{2,3}, Шухрат А. Аббосов^{2,3}, Сафожон С. Касимов²

¹ ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии»
100109, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Шифокорлар, д. 1

² Ташкентская медицинская академия
100109, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фаробий, 2

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

Аннотация

Введение. Проблема эндоскопических вмешательств при стриктурах и облитерациях уретры до настоящего времени остаётся нерешённой. Здесь стоит обратить внимание что эффективность зависит не только от правильности выбранных показаний, но и техники выполнения операции и ведения послеоперационного периода.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность эндоскопического лечения больных с облитерацией бульбарно-мембранозного отдела уретры.

Материалы и методы. В исследование включены 103 пациента 20 – 89 лет с облитерацией бульбарно-мембранозного отдела уретры, которым по тем или иным причинам невозможно выполнить уретропластику. Больным выполнена эндоскопическая реканализация уретры под рентгенологическим контролем с дальнейшей (через 6 – 7 суток) циркулярной трансуретральной электрорезекцией (ТУР) рубцовых тканей зоны облитерации уретры.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $61,1 \pm 18,3$ лет. После операции у всех пациентов восстановилось самостоятельное мочеиспускание. Средний показатель Q max перед выпиской из стационара составил $12,6 \pm 0,5$ мл/с. За весь период наблюдения Q max имел тенденцию к увеличению, и к концу исследования (36 месяцев) достигал значений $16,5 \pm 0,5$ мл/с. В течение первого года наблюдения у 18 (17,5%) больных развился рецидив стриктуры уретры. Повторная циркулярная ТУР рубцовых тканей зоны рецидивной стриктуры была проведена 17 (16,5%) пациентам. Эффективность лечения составила 80%.

Заключение. Эндоскопическая реканализация уретры с последующей электрорезекцией рубцовой ткани в зоне облитерации является эффективным и безопасным методом в лечении больных с облитерацией уретры, расположенной в бульбарно-мембранозном отделе уретры, и протяжённостью менее 1,0 см.

Ключевые слова: облитерация уретры; эндоскопическое лечение; эффективность

Аббревиатуры: трансуретральная резекция (ТУР); максимальная объёмная скорость потока мочи (Q max)

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 одобрено Локальным независимым этическим комитетом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии (Протокол № 3 от 4 марта 2015 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** Ш.Т. Мухтаров, Ф.Р. Насиров, М.М. Бахадирханов — разработка дизайна исследования; Н.Д. Уралова, Ф.А. Акилов, Д.Х. Мирхамидов — получение данных для анализа, анализ данных; А.Б. Шомаруфов, Ш.А. Аббосов — написание текста рукописи; С.С. Касимов — обзор публикаций.

✉ **Корреспондирующий автор:** Шухрат Анварович Аббосов; e-mail: shuhrat0770@mail.ru

Поступила в редакцию: 09.09.2022. **Принята к публикации:** 08.11.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Мухтаров Ш.Т., Насиров Ф.Р., Бахадирханов М.М., Уралова Н.Д., Акилов Ф.А., Мирхамидов Д.Х., Шомаруфов А.Б., Аббосов Ш.А., Касимов С.С. Оценка эффективности и безопасности эндоскопического лечения облитерации бульбарно-мембранозного отдела уретры. *Вестник урологии*. 2022;10(4):79-87. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-79-87.

Endoscopic treatment for bulbar-membranous urethral obliteration: evaluation of the efficacy and safety

© Shukhrat T. Mukhtarov ¹, Furkat R. Nasirov ¹,
Mukhammadzarif M. Bakhadirkhanov ¹, Nozima D. Uralova ¹,
Farkhad A. Akilov ², Djalal Kh. Mirkhamidov ², Azizbek B. Shomarufov ^{2,3},
Shukhrat A. Abbosov ^{2,3}, Safojon S. Kasimov ²

¹ Tashkent Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology

1 Shifokorlar St., Tashkent 1100109, Uzbekistan

² Tashkent Medical Academy

2 Faroby St., Tashkent, 2100109, Uzbekistan

³ Lomonosov Moscow State University (Lomonosov University)

1 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

Abstract

Introduction. The problem of endoscopic treatment for urethral strictures and obliterations remains unresolved. It is necessary to note that the effectiveness depends not only on the right indications, but also on the surgical technique and the study of the postoperative period management.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of endoscopic treatment of patients with bulbar-membranous urethral obliteration.

Materials and methods. The study included 103 patients aged 20 to 89 years with bulbar-membrane urethral obliteration, who, for some reason or another, cannot perform urethroplasty. The patients underwent endoscopic recanalization of the urethra under X-ray control with further circular transurethral electroresection (TUR) of the scar tissues in the urethral obliteration zone (after 6 – 7 days).

Results. The average age of the patients was 61.1 ± 18.3 years. After the operation, self-urination was restored in all patients. The average maximum urine flow rate (Q max) before discharge from the hospital was 12.6 ± 0.5 ml/s. Throughout the follow-up period, Q max tended to increase and at the end of the study (36 months) reached values of 16.5 ± 0.5 ml/s. During the first year of follow-up, 18 (17.5%) patients developed recurrent urethral stricture. Seventeen (16.5%) patients underwent repeated circular TUR of scar tissue in the zone of recurrent stricture. The effectiveness of the treatment was 90.0%.

Conclusion. Endoscopic urethral recanalization followed by TUR of scar tissue in the obliteration zone is an effective and safe method in the treatment of bulbar-membranous urethral obliteration with length less than 1.0 cm.

Keywords: urethral obliteration; endoscopic treatment; efficacy

Abbreviations: transurethral resection (TUR); maximum urine flow rate (Q max)

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 Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology (Protocol No. 3 dated March 4, 2015). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contributions:** Sh.T. Mukhtarov, F.R. Nasirov, M.M. Bakhadirkhanov — study design development; N.D. Uralova, F.A. Akilov, D.Kh. Mirkhamidov — data acquisition, data analysis; A.B. Shomarufov, S.A. Abbosov — drafting the manuscript; S.S. Kasimov — literature review.

✉ **Corresponding author:** Shukhrat Anvarovich Abbosov; e-mail: shukhrat0770@mail.ru

Received: 09/09/2022. **Accepted:** 11/08/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Mukhtarov Sh.T., Nasirov F.R., Bakhadirkhanov M.M., Uralova N.D., Akilov F.A., Mirkhamidov D.Kh., Shomarufov A.B., Abbosov Sh.A., Kasimov S.S. Endoscopic treatment for bulbar-membranous urethral obliteration: evaluation of the efficacy and safety. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):79-87. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-79-87.

Введение

В настоящее время предметом дискуссии остаётся возможность выполнения эндоскопических вмешательств в лечении стриктуры уретры, так как показано, что их главным недостатком является невозможность выполнения при протяжённой стриктуре или полной облитерации уре-

тры, а также в тех случаях, когда облитерация задней части сочетается с мочевыми свищами или когда имеется отклонение мочевого канала вследствие деформации костей таза [1].

По мнению Т. Smith (2016), в настоящее время в арсенале уролога имеются различные методики эндоскопических операций,

многие из которых позволяют эффективно восстановить проходимость мочеиспускательного канала в ранние сроки наблюдения; однако при наблюдении больных в отдалённом периоде рецидивы отмечаются в 15,0 – 50,0% случаев [2].

Согласно современным рекомендациям, бужирование и внутренняя оптическая уретротомия могут быть использованы как первая линия оперативного лечения лишь у пациентов с короткими (менее 1,0 см), единичными стриктурами бульбарного отдела уретры без выраженного спонгиоза [3].

У ослабленных больных или у пациентов, отказавшихся от радикального лечения, применение эндоуретральных процедур возможно в качестве паллиативного метода лечения. Несмотря на то, что эффективность эндоуретральных методов не превышает 55,0%, большинство урологов не спешит отказываться от их применения. Однако, по мнению N. Baradaran et al. (2019), неоправданное повсеместное применение эндоскопических методик и игнорирование показаний к открытой уретропластике могут привести к росту количества протяжённых стриктур передней уретры в будущем [4].

Однако, по данным некоторых авторов, эндоскопическое лечение стриктур и облитераций уретры (с протяжённостью менее 1 см) можно применять у пациентов, которым по тем или иным причинам выполнение уретропластики противопоказано или нежелательно в связи с высоким риском развития эректильной дисфункции [5, 6]. Так, по данным М. Трапезниковой и соавт. (2004), частота осложнений и сроки реабилитации пациентов после эндоскопических процедур намного меньше в отличие от открытых методик [6].

На сегодняшний день предложено множество методов эндоурологической коррекции заболевания, между тем проблема эндоскопических вмешательств при стриктурах и облитерациях уретры в целом до настоящего времени остаётся нерешённой. Причина заключается в том, что эффективность любого способа лечения зависит не только от правильности выбранных показаний, но и от техники выполнения операции и ведения послеоперационного периода.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность эндоскопического лечения больных с облитерацией бульбарно-мембранозного отдела уретры.

Материалы и методы

Для исследования было отобрано 103 пациента с облитерацией бульбарно-мембранозного отдела уретры, обратившиеся в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии (г. Ташкент) в 2015 – 2019 годах. Возраст пациентов колебался в пределах 20 – 89 лет. При обращении в клинику у всех пациентов имелся надлобковый цистостомический дренаж, который ранее был установлен в связи с невозможностью самостоятельного мочеиспускания.

Проведено проспективное исследование, направленное на оценку возможностей эндоскопической реканализации уретры в лечении больных с облитерацией бульбарно-мембранозного отдела уретры, у которых были противопоказания к выполнению реконструктивных операций из-за высокого анестезиологического риска вмешательства, а также у лиц молодого возраста, воздержавшихся от уретропластики из-за возможности риска развития половых расстройств после выполненной операции.

Больные были отобраны на основании критериев включения и исключения. Критериями включения явились наличие облитерации в бульбарно-мембранозном отделе уретры; протяжённость облитерации до 1,0 см; наличие цистостомического дренажа, установленного ранее в связи с невозможностью самостоятельного мочеиспускания; отсутствие самостоятельного мочеиспускания; согласие пациента на участие в исследовании.

Всем больным была выполнена операция эндоскопическая реканализация уретры под рентгенологическим контролем. После вмешательства больных выписывали на амбулаторное наблюдение с установленным постоянным уретральным катетером сроком на 6 – 7 суток для формирования вновь созданного первичного уретрального канала. По истечении срока экспозиции больным выполняли циркулярную трансуретральную резекцию (ТУР) рубцовых тканей зоны облитерации уретры.

Методика эндоскопической реканализации уретры. Оперативное вмешательство проводят в операционной с рентгеновской телевизионной системой. Больному выполняют спинномозговую анестезию и укладывают на операционный стол в положении Trendelenburg. Надлобковый цистостомиче-

ский дренаж удаляют, затем через надлобковый свищ вводят контрастное вещество и выполняют цистографию для определения шейки мочевого пузыря и задней уретры, по цистостомическому свищу в задний отдел уретры под контролем рентгенотелескопии устанавливают изогнутый мужской металлический буж 19 – 22 Ch. Выполняют восходящую уретрографию рентгеноконтрастным веществом для визуализации дистальной части облитерированной уретры. Затем через наружное отверстие уретры вводят дилатационную канюлю 10 Ch под контролем рентгенотелескопии встречно к металлическому бужу и доводят её до облитерированного участка уретры. Под контролем полипозиционной рентгенотелескопии при помощи дилатационной канюли последовательно выполняют пенетрацию и расслоение рубцовой ткани уретры до соприкосновения дилатационной канюли с металлическим бужом. Металлический буж извлекают из уретры в мочевой пузырь, для контроля места нахождения конца канюли в уретре вводят контраст. Затем по просвету канюли в мочевой пузырь вводят гибкий стальной проводник 0,0350 – 0,0380. По гибкому стальному проводнику далее в полость мочевого пузыря проталкивают дилатационную канюлю, состоящую из наружной 10 Ch и внутренней 9 Ch вставок. После введения дилатационной канюли, внутреннюю вставку канюли удаляют, а наружную вставку оставляют, и через её просвет по гибкому стальному проводнику в мочевой пузырь вводят ригидный проводник Alken, после этого наружную вставку дилатационной канюли удаляют, также удаляют металлический буж. По ригидному проводнику Alken в мочевой пузырь последовательно вводят телескопические бужи Alken до 24 Ch.

По последнему вводят канюлю “Slotted” 26 Ch. Телескопические бужи Alken и проводники удаляют. В мочевой пузырь по канюле “Slotted” устанавливают катетер Foley 22 – 24 Ch, который подсоединяют к мочеприемнику. По надлобковому свищу в мочевой пузырь устанавливают катетер Pezzer 22 – 24 Ch, который также подсоединяют к мочеприемнику.

Через 6 – 7 суток уретральный катетер Foley 22 – 24 Ch удаляют и стандартным резектоскопом выполняют циркулярную ТУР рубцовых тканей зоны облитерации уретры и коагуляцию кровоточащих сосу-

дов. В мочевой пузырь по уретре устанавливают катетер Foley 22 – 24 Ch на 14 – 21 сутки. Затем уретральный катетер удаляют, цистостомический дренаж перекрывают на 1 – 2 сутки. По восстановлении естественного мочеиспускания хорошей струей надлобковый дренаж удаляют.

Статистический анализ. Обработка данных проводилась с применением программного обеспечения Microsoft Excel 2019 («Microsoft Corp.», Redmond, WA, USA) и IBM SPSS® Statistics 21.0 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Анализ соответствия распределения признака закону нормального распределения проводили по одно выборочному критерию Колмогорова-Смирнова. Средние значения по группам представляли в виде выборочного среднего значения и стандартного отклонения — $M \pm SD$ (параметрические критерии), а также в виде медианы с 25% – 75% квартилями — $Me [Q1; Q3]$ (непараметрические критерии).

Результаты

Средний возраст пациентов составил $61,1 \pm 18,3$ лет. Пациентов в возрасте до 45 лет было 23 (22,3%), старше 45 лет — 80 (77,7%). Лиц с сопутствующими заболеваниями было 82 (79,6%), из них пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы — 66 (64,1%); с сахарным диабетом — 2 (1,9%); с сердечно-сосудистой патологией, сочетанной с сахарным диабетом, — 9 (8,7%); с сердечно-сосудистой патологией, сочетанной с неврологическим заболеванием, — 1 (1,0%); с неврологическими заболеваниями — 2 (1,9%); с лёгочной патологией — 1 (1,0%); с онкологическим заболеванием — 1 (1,0%).

При определении анестезиологического риска вмешательств по ASA выявлено, что пациентов с I степенью было 15 (14,6%), со II степенью — 35 (34,0%), с III степенью — 51 (49,5%) и IV степенью — 2 (1,9%).

Этиологическими факторами развития облитерации бульбарно-мембранозного отдела уретры послужили чреспузырная аденоэктомия простаты — 45 (43,7%) пациентов, травмы промежности и тазовых костей с повреждением уретры — 32 (31,1%) пациента, ятрогенные повреждения уретры при выполнении трансуретральных вмешательств — 24 (23,3%) пациента, воспалительные заболевания уретры — 2 (1,9%) пациента.

Таблица 1. Результаты эндоскопического лечения больных с облитерацией уретры
Table 1. Results of endoscopic treatment of patients with urethral obliteration

Показатель <i>Indicators</i>	Результаты эндоскопического лечения <i>Results of endoscopic treatment</i>		
	Реканализация уретры <i>Urethral recanalization</i>	ТУР рубцовых тканей <i>TUR of scar tissue</i>	Всего <i>Total</i>
Продолжительность операции, мин <i>Surgery time, min</i>	16,5 ± 0,5	12,4 ± 0,6	28,9 ± 1,0
Интраоперационная кровопотеря, мл <i>Intraoperative blood loss, ml</i>	40,0 ± 14,4	36,4 ± 12,5	76,4 ± 13,1
Продолжительность госпитализации, койко-день <i>Hospital stay, bed-day</i>	0,9 ± 0,1	2,0 ± 0,2	2,9 ± 0,2
Сроки удаления дренажа, сутки <i>Drainage removal time, days</i>	0	15,8 ± 0,9	23,1 ± 1,0

Примечание. ТУР — трансуретральная резекция
Note. TUR — transurethral resection

Анализ результатов эндоскопической реканализации уретры показал, что средняя продолжительность операции составила 16,5 ± 0,5 минут (диапазон — 10 – 30 минут) (табл. 1). При этом объем интраоперационной кровопотери составил, в среднем, 40,0 ± 14,4 мл (диапазон — 10 – 120 мл), необходимости в замещении кровопотери не было. Интра- и послеоперационных осложнений не было. Срок пребывания пациентов в стационаре после реканализации уретры составил 0,9 ± 0,1 койко-дня (диапазон — 0 – 5 койко-дней). Период экспозиции составил 7,3 ± 1,0 суток (диапазон — 6 – 10 суток).

Анализ результатов ТУР рубцовых тканей показал, что средняя продолжительность операции составила 12,4 ± 0,6 минут (диапазон

— 10 – 25 минут). При этом объем интраоперационной кровопотери составил 36,4 ± 12,5 мл (диапазон — 20 – 100 мл), необходимости в замещении кровопотери не было (табл. 1).

Сроки пребывания пациентов в стационаре после электрорезекции рубцовых тканей составили 2,0 ± 0,2 койко-дня (диапазон — 1 – 5 койко-день).

После операции у всех пациентов восстановилось самостоятельное мочеиспускание. Перед выпиской из стационара максимальная объемная скорость потока мочи (Q_{max}) у пациентов составила 12,6 ± 0,5 мл/с (диапазон — 4 – 27 мл/с). В течение 9 месяцев наблюдения средние значения Q_{max} оставались неизменными на уровне 12,4 ± 0,5 мл/с ($p > 0,05$) (рис. 1).

**Рисунок 1.** Динамика средних показателей максимальной объемной скорости потока мочи (Q_{max}) по месяцам наблюдения
Figure 1. Dynamics of mean maximum urine flow rate (Q_{max}) by follow-up months

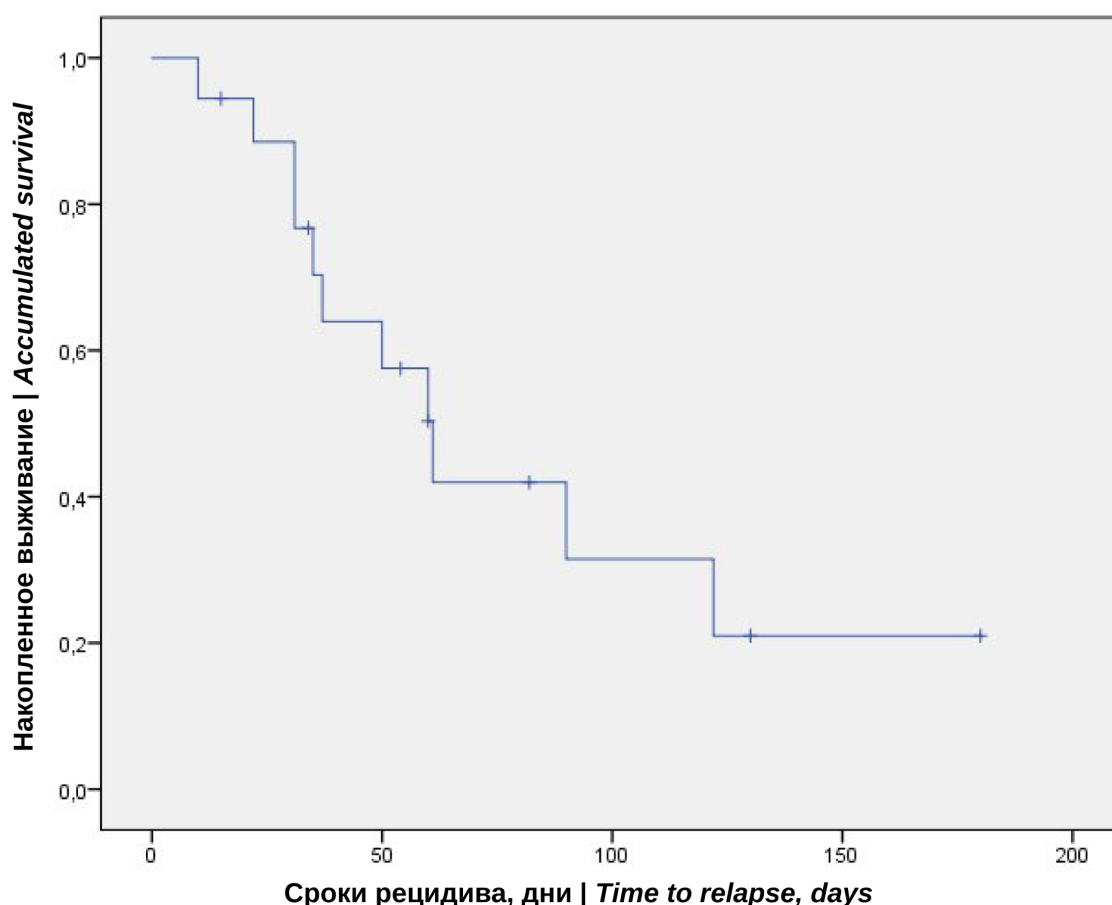


Рисунок 2. Динамика частоты рецидива стриктуры уретры по месяцам наблюдения
Figure 2. Dynamics of the recurrence rate for urethral stricture by follow-up months

В последующем начиная с конца 1 года наблюдения Q max имела тенденцию к увеличению и к концу исследования достигала до значений $16,5 \pm 0,5$ мл/с ($p < 0,05$) (рис. 1).

Анализ результатов исследования показал, что наиболее частыми сроками рецидивов стриктуры были первые 50 дней после операции (медиана оценки составила $61,0 \pm 9,2$ дней) (рис. 2).

В течение первого года наблюдения развитие рецидива стриктуры уретры отметили у 18 (17,5%) больных, из них 17 (16,5%) пациентам была проведена повторная циркулярная ТУР рубцовых тканей зоны рецидивной стриктуры, одному (1,0%) пациенту установлена перкутанная цистостома.

Несмотря на проведённые повторные операции у 20 (19,4%) больных самостоятельное мочеиспускание не восстановилось, развился микроцистит, вследствие которого были вынуждены оставить больных на пожизненное ношение дренажа (цистостомы).

Обсуждение

Облитерация уретры, или полная непроходимость мочеиспускательного канала, относится к тяжёлой урологической патологии, которая крайне негативно отражается на качестве жизни пациента, обрекая его на длительное, а порой пожизненное ношение цистостомического дренажа [7].

Проблема лечения облитераций уретры остаётся одной из наиболее сложных в урологии, о чем свидетельствует высокий процент осложнений и рецидивов, требующих проведения многократных повторных операций [7]. Основным методом лечения больных со стриктурой и облитерацией уретры являются реконструктивно-пластические операции [8], так как они обладают высокой эффективностью, характеризуются хорошими отдалёнными результатами [9].

По мнению урологов России, открытые операции часто вызывают осложнения, такие как нагноение операционной раны, появление мочевого свища, недержание

мочи, рецидив структуры или облитерация. Негативными результатами этих операций также является укорочение полового члена, эректильная дисфункция, вызывающая серьёзную социальную дезадаптацию. Современные достижения в области совершенствования эндоскопических инструментов и визуализации обеспечили разработку эндоскопических методов, способных представить эффективную альтернативу открытым хирургическим вмешательствам по поводу стриктур уретры, облитерации мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря. Они наиболее рентабельны, дают лучшие результаты, не вызывают эректильной дисфункции [9].

В связи с развитием и внедрением новых технологий, значительно расширился арсенал малотравматичных вмешательств в лечении столь сложных состояний. Одним из направлений малоинвазивной хирургии является эндоскопическая коррекция стриктур и облитерации уретры [10].

В этом плане представляет определённый интерес разработка метода эндоскопической реканализации уретры при её облитерации. В литературе имеются единичные сообщения о применении эндоскопической реканализации в лечении облитерации уретры.

T. Takeuchi et al. (1991) выполнили транслюминальную реканализацию с помощью пункции иглой под флюороэндоскопическим контролем у 10 пациентов с полной облитерацией мембранозного и бульбарного отделов уретры. Реканализированный тракт был создан путём баллонной дилатации, внутренней уретротомии и эндоскопической резекции рубцовой ткани. Авторы считают, что, хотя это вмешательство требует бужирования уретры или внутренней уретротомии в течение 6 месяцев после операции, оно может быть альтернативой обычному хирургическому восстановлению проходимости уретры [11].

D. Aoki et al. (2002) описали методику, в которой используются одновременные двухплоскостные изображения для облегчения эндоскопической реканализации простато-мембранозного отдела уретры. Авторы считают, что этот метод полезен для определения истинного характера стриктуры и безопасного выполнения эндоскопической реканализации [12].

А. Г. Мартов и соавт. (2002) для лечения

облитерации уретры предложили метод эндоскопической реканализации уретры, осуществляемой под контролем трансректальной сонографии. Неудовлетворительным вмешательство оказалось для 7,0% пациентов. Серьёзные интраоперационные осложнения развились у 3,5% пациентов. Осложнения во всех случаях были объяснены ошибочным направлением движения эндоскопа, длиной облитерации более 3,0 см и недооценкой тяжести состояния пациента [7].

С учётом этих обстоятельств нами проведено исследование, направленное на разработку нового метода лечения облитерации уретры — эндоскопической реканализации уретры, осуществляемой под рентгеноскопическим контролем, с последующей циркулярной ТУР рубцовой ткани в зоне облитерации. Данная методика реканализации применялась у больных, которым выполнение традиционной уретропластики по разным причинам не представлялось возможным.

Результаты исследования показали, что после операции у всех пациентов восстановилось самостоятельное мочеиспускание. $Q_{\max}$ перед выпиской из стационара составила $12,6 \pm 0,5$ мл/с. За весь период наблюдения $Q_{\max}$ имел тенденцию к увеличению и к концу исследования (36 месяцев) достиг значений $16,5 \pm 0,5$ мл/с.

В течение первого года наблюдения у 18 (17,5%) больных развился рецидив стриктуры уретры. 17 (16,5%) пациентам была проведена повторная циркулярная ТУР рубцовых тканей зоны рецидивной стриктуры, одному (1,0%) пациенту установлена цистостома.

Несмотря на проведённые повторные операции у 20 (19,4%) больных самостоятельное мочеиспускание не восстановилось, развился микроцистис, вследствие которого были вынуждены оставить больных на пожизненное ношение дренажа (цистостомы).

Предлагаемый нами малоинвазивный способ эндоскопической реканализации уретры является безопасным и эффективным. Полученные клинические результаты указывают на малотравматичность эндоскопического метода лечения и низкий процент осложнений у пациентов с протяжённостью облитерации менее 1,0 см. Разработанный метод эндоскопической

реканализации уретры, осуществляемый под рентгеноскопическим контролем, позволил повысить эффективность лечения больных с облитерацией уретры, восстановить самостоятельное мочеиспускание и, следовательно, избавить от дренажей для искусственного отведения мочи.

Заключение

Эндоскопическая реканализация уретры с последующей ТУР рубцовой ткани

в зоне облитерации является эффективным и безопасным методом в лечении больных с облитерацией уретры, расположенной в бульбарно-мембранозном отделе уретры, протяжённостью менее 1,0 см. Метод может быть эффективно использован у пациентов, имеющих противопоказания к выполнению реконструктивных операций, и у мужчин, воздерживающихся от уретропластики из-за риска развития сексуальных расстройств.

Список литературы | References

- 1 Verla W, Oosterlinck W, Spinoit AF, Waterloos M. A Comprehensive Review Emphasizing Anatomy, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Male Urethral Stricture Disease. *Biomed Res Int*. 2019;2019:9046430. <https://doi.org/10.1155/2019/9046430>
- 2 Smith TG 3rd. Current management of urethral stricture disease. *Indian J Urol*. 2016 Jan-Mar;32(1):27-33. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.173108>
- 3 Sukumar S, Elliott SP, Myers JB, Voelzke BB, Smith TG 3rd, Carolan AMC, Madaa M, Vanni AJ, Breyer BN, Erickson BA. Multi-Institutional Outcomes of Endoscopic Management of Stricture Recurrence after Bulbar Urethroplasty. *J Urol*. 2018;200(4):837-842. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.04.081>
- 4 Baradaran N, Fergus KB, Moses RA, Patel DP, Gaither TW, Voelzke BB, Smith TG 3rd, Erickson BA, Elliott SP, Alsikafi NF, Vanni AJ, Buckley J, Zhao LC, Myers JB, Breyer BN. Clinical significance of cystoscopic urethral stricture recurrence after anterior urethroplasty: a multi-institution analysis from Trauma and Urologic Reconstructive Network of Surgeons (TURNS). *World J Urol*. 2019;37(12):2763-2768. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02653-6>
- 5 Neikov K, Panchev P, Kirilov S. Endoskopsko lechenie na pūlnata obliterationiia na zadnata uretra [Endoscopic treatment of complete obliteration of posterior urethra]. *Khirurgiia (Sofia)*. 2001;57(3-4):38-40. (In Bulgarian). PMID: 12024672
- 6 Трапезникова М.Ф., Базаев В.В., Уренков С.Б. Сравнительный анализ результатов открытых и эндоскопических операций при облитерациях задней уретры у мужчин. *Урология*. 2004;(1):47-54. Trapeznikova M.F., Bazaev V.V., Urenkov S.B. A comparative analysis of the results of open endoscopic operations in posterior urethra obliterations in men. *Urologiia*. 2004;(1):47-54. (In Russ.) EDN:OKLDOH
- 7 Мартов А.Г., Гушин Б.Л., Павлов Д.А., Ергаков Д.В., Лисенко А.А., Меринов Д.С., Шеховцов С.Ю., Карагужин С.Г. Эндоскопические и рентгеноэндоскопические технологии в урологии. *Урология*. 2004;(1):54-57. Martov A.G., Guschin B. L, Merinov D.S., Ergakov D.V., Pavlov D.A., Shekhovtsov S. Yu., Karaguzhin S.G., Lisenok A.A. Endoscopic and roentgenoendoscopic technologies in urology. *Urologiia*. 2004;(1):54-57. (In Russ.) EDN: OKLDOR
- 8 Lozano JL, Arruza A. Substitution urethroplasty. Long term follow up results in a group of 50 patients. *Arch Esp Urol*. 2015;68(4):424-8. (English, Spanish) PMID: 26033762
- 9 Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Салюков Р.В., Фахрединов Г.А. Отдаленные результаты эндоскопического лечения стриктур уретры. *Урология*. 2007;(5):27-32. Martov A.G., Ergakov D.V., Salyukov R.V., Fakhredinov G.A. Long-term results of endoscopic treatment of urethral strictures. *Urologiia*. 2007;(5):27-32. (In Russ.) EDN: ICEJKB
- 10 Latini JM, McAninch JW, Brandes SB, Chung JY, Rosenstein D. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology*. 2014;83(3 Suppl):S1-7. <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2013.09.009>
- 11 Takeuchi T, Ishihara S, Nagatani Y, Koide T, Sakai S, Tamaki M, Maeda S, Yamamoto N, Kobayashi S, Kawada Y. [Endourological re-establishment by transluminal puncture for a complete obliteration of traumatic urethral disruption]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1991;82(5):750-7. (In Japanese) <https://doi.org/10.5980/jpnjurol1989.82.750>
- 12 Aoki D, Koga S, Shono T, Kanetake H, Matsuya F, Hirashima S, Shindo K, Hayashi M. Simultaneous two-plane x-ray imaging for endoscopic recanalization of prostatomembranous urethral disruption. *Urology*. 2002;60(5):899-901. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01854-x](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01854-x)

Сведения об авторах | Information about the authors

Шухрат Турсунович Мухтаров — доктор медицинских наук, доцент; директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии

г. Ташкент, Узбекистан

Shukhrat T. Mukhtarov — M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc. Prof. (Docent); Headmaster, Tashkent Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology

Tashkent, Uzbekistan

<https://orcid.org/0000-0002-4352-2111>

msht_doc@mail.ru

Фуркат Рауфович Насиров — доктор медицинских наук; заведующий операционным отделением Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии

г. Ташкент, Узбекистан

Furkat R. Nasirov — M.D., Dr.Sc.(Med); Head, Operations Division, Tashkent Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology

Tashkent, Uzbekistan

<https://orcid.org/0000-0003-0544-4324>

furkatnaciroy@mail.ru

Мухаммадзариф Мухаммад Кабирович Бахадирханов — кандидат медицинских наук; врач операционного отделения Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии

г. Ташкент, Узбекистан

Mukhammadzarif M. Bakhadirkhanov — M.D., Cand. Sc.(Med); Physician, Operations Division, Tashkent Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology

Tashkent, Uzbekistan

<https://orcid.org/0000-0001-5477-5678>

zarif-urology@mail.ru

Нозима Джалаловна Уралова — врач лечебно-диагностического отделения Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии

г. Ташкент, Узбекистан

Nozima D. Uralova — M.D.; Physician, Operations Division, Tashkent Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology

Tashkent, Uzbekistan

<https://orcid.org/0000-0001-9613-8263>

nozimamirhamidova@gmail.com

Фархад Атауллаевич Акилов — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой урологии Ташкентской медицинской академии

г. Ташкент, Узбекистан

Farkhad A. Akilov — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Dept. of Urology, Tashkent Medical Academy

Tashkent, Uzbekistan

<https://orcid.org/0000-0002-4434-5460>

akilovmd@gmail.com

Джалал Халилович Мирхамидов — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры урологии Ташкентской медицинской академии

г. Ташкент, Узбекистан

Djalal Kh. Mirkhamidov — M.D., Cand.Sc. (M), Assoc.Prof. (Docent); Assoc.Prof., Dept. of Urology, Tashkent Medical Academy

Tashkent, Uzbekistan

<https://orcid.org/0000-0001-6472-337X>

azamat.mirkhamidov@gmail.com

Азизбек Баходирович Шомаруфов — аспирант кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; ассистент кафедры урологии Ташкентской медицинской академии

г. Ташкент, Узбекистан

Azizbek B. Shomarufov — M.D.; Postgrad. student, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Assist.Prof., Dept. of Urology, Tashkent Medical Academy

Tashkent, Uzbekistan

<https://orcid.org/0000-0001-9271-0808>

doctor.shomarufov@gmail.com

Шухрат Анварович Аббосов — аспирант кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; ассистент кафедры урологии Ташкентской медицинской академии

г. Ташкент, Узбекистан

Shukhrat A. Abbosov — M.D.; Postgrad. student, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Assist.Prof., Dept. of Urology, Tashkent Medical Academy

Tashkent, Uzbekistan

<https://orcid.org/0000-0002-6212-3693>

shuhrat0770@mail.ru

Сафожон Самукжанович Касимов — ассистент кафедры урологии Ташкентской медицинской академии

г. Ташкент, Узбекистан

Safojon S. Kasimov — M.D.; Assist.Prof., Dept. of Urology, Tashkent Medical Academy

Tashkent, Uzbekistan

<https://orcid.org/0000-0002-9748-670X>

kasimovsafojon@gmail.com



Ретроспективный анализ выявляемости рака предстательной железы при выполнении мпМР/УЗ-фьюжн и когнитивной биопсий

© Владислав С. Петов¹, Андрей К. Базаркин¹, Егор С. Крупинин¹,
Андрей О. Морозов¹, Марк С. Тараткин¹, Абдусалам Ф. Абдусаламов¹,
Александр В. Амосов¹, Дмитрий В. Еникеев^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)

119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1

² Венский медицинский университет

1090, г. Вена, Австрия, Währinger Gürtel 18–20,

Аннотация

Введение. На протяжении более 30 лет трансректальная биопсия под ультразвуковым контролем (ТРУЗИ) являлась стандартным методом диагностики рака предстательной железы (РПЖ). При этом стандартная биопсия не лишена всем известных недостатков. С целью их устранения и улучшения диагностики клинически значимого РПЖ предложены магнитнорезонансно(МР)-прицельные методы биопсии. Наибольшее распространение в клинической практике получили когнитивная и мпМР/УЗ-фьюжн биопсия. Однако при их сравнении получены противоречивые данные по выявляемости клинически значимого РПЖ.

Цель исследования. Сравнить выявляемость клинически значимого рака предстательной железы при проведении мпМР/УЗ-фьюжн и когнитивной биопсии.

Материалы и методы. Критерии включения: ПСА > 2,0 нг/мл и / или положительное ПРИ, и / или подозрительный участок на ТРУЗИ, наличие очага PI-RADSv2.1 ≥ 3. Оцениваемые результаты: выявляемость клинически значимого РПЖ (ISUP ≥ 2), общая выявляемость РПЖ, выявляемость клинически незначимого РПЖ (ISUP 1), гистологическая эффективность (доля положительных биоптатов, длина поражения раком биоптата).

Результаты. Проведён ретроспективный анализ данных: 102 пациентам выполнена когнитивная биопсия и 176 пациентам — мпМР/УЗ-фьюжн биопсия. Медиана возраста — 63 года, объёма простаты — 46 см³. Медиана уровня ПСА — 6,4 нг/мл в группе мпМР/УЗ-фьюжн биопсии и 6,7 нг/мл в группе когнитивной биопсии. При сравнении мпМР/УЗ-фьюжн и когнитивной биопсии выявляемость клинически значимого рака (30,3% и 25,0%; $p = 0,329$) и общая выявляемость рака (50,5% и 42,1%; $p = 0,176$) сопоставимы. При помощи когнитивной биопсии клинически незначимый рак выявляли реже по сравнению с мпМР/УЗ-фьюжн биопсией (11,8% и 25,5%; $p = 0,007$). Доля положительных биоптатов между когнитивной и мпМР/УЗ-фьюжн биопсией (30,5% и 29,5%; $p = 0,754$) и максимальная длина биоптата, поражённого раком (6,6 мм и 7,6 мм; $p = 0,320$) также сравнимы. При этом доля положительных биоптатов с клинически значимым РПЖ больше в группе когнитивной биопсии (18,6% и 13,1%; $p = 0,029$).

Заключение. Как когнитивная, так и мпМР/УЗ-фьюжн биопсия являются одинаково точными методами диагностики клинически значимого РПЖ. В связи с этим когнитивная биопсия может являться альтернативой мпМР/УЗ-фьюжн в лечебных учреждениях, где технология мпМР/УЗ-фьюжн биопсии в настоящее время недоступна.

Ключевые слова: рак простаты; клинически значимый рак простаты; мпМР/УЗ-фьюжн биопсия; когнитивная биопсия; гистологическая эффективность

Аббревиатуры: атипичная мелкоацинарная пролиферация / atypical small acinar proliferation (ASAP); диффузно-взвешенное изображение (ДВИ); динамическое контрастное усиление (ДКУ); измеряемый коэффициент диффузии (ИКД); максимальная длина биоптата, поражённого раком / maximum cancer core length (MCCL); Международное общество урологической патологии / International Society of Urological Pathology (ISUP); мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ); простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН); пальцевое ректальное исследование (ПРИ); простат-специфический антиген (ПСА); рак предстательной железы (РПЖ); система

отчётности и данных по визуализации предстательной железы Prostate / Imaging Reporting and Data System (PI-RADS); T1 взвешенное изображение (T1ВИ); T2 взвешенное изображение (T2ВИ); трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** В.С. Петов — концепция исследования, разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; А.К. Базаркин, Е.С. Крупинов — анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; А.О. Морозов, М.С. Тараткин — анализ данных, критический обзор, научное редактирование; А.Ф. Абдусаламов — сбор данных, критический обзор; А.В. Амосов, Д.В. Еникеев — анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Владислав Сергеевич Петов; e-mail: petov_v_s@staff.sechenov.ru

Поступила в редакцию: 17.08.2022. **Принята к публикации:** 11.10.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Петов В.С., Базаркин А.К., Крупинов Е.С., Морозов А.О., Тараткин М.С., Абдусаламов А.Ф., Амосов А.В., Еникеев Д.В. Ретроспективный анализ выявляемости рака предстательной железы при выполнении мпМР/УЗ-фьюжн и когнитивной биопсий. *Вестник урологии*. 2022;10(4):88-97. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-88-97.

Retrospective analysis of prostate cancer detection using mpMR/US-fusion and cognitive biopsy

© Vladislav S. Petov¹, Andrey K. Bazarkin¹, Egor S. Krupinov¹,
Andrey O. Morozov¹, Mark S. Taratkin¹, Abdusalam F. Abdusalamov¹,
Alexander V. Amosov¹, Dmitry V. Enikeev^{1, 2}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

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

² Medical University of Vienna

Währinger Gürtel 18–20, 1090, Vienna, Austria

Abstract

Introduction. Transrectal biopsy under US-control has been standard diagnostic method for prostate cancer (PCa) detection for over 30 years. However, TRUS-guided biopsy is not without well-known drawbacks. MR-targeted biopsy methods were proposed to eliminate the drawbacks and improve detection rate of clinically significant Pca. Cognitive and mpMR/US-fusion biopsies have become the most widely used MR-targeted biopsies. However, there are contradictory data on detection of clinically significant Pca when comparing mpMR/US-fusion and cognitive biopsies.

Objective. To compare the detection rate of clinically significant prostate cancer performing cognitive and mpMR/US-fusion biopsies.

Materials and methods. Inclusion criteria: PSA > 2.0 ng/ml and/or a positive DRE, and/or a suspicious lesion on TRUS, and PI-RADSv2.1 score ≥ 3. The outcomes evaluated are the detection of clinically significant Pca (ISUP ≥ 2), the overall PCa detection, the detection of clinically insignificant Pca, histological yield (proportion of positive cores, maximum cancer core length).

Results. Retrospective data analysis was performed: cognitive biopsy was performed in 102 patients and mpMR/US-fusion biopsy in 176 patients. The median age was 63 years, prostate volume 46 cc. The median PSA was 6.4 ng/ml in the mpMR/US-fusion and 6.7 ng/ml in the cognitive biopsy group. MpMR/US-fusion and cognitive biopsies were comparable about the detection rate of clinically significant (30.3% vs 25.0%; p=0.329) and overall Pca detection rate (50.5% and 42.1%; p = 0.176). It was detected to be less clinically insignificant Pca in the cognitive biopsy group (11.8% vs. 25.5%; p = 0.007). The proportion of positive cores (30.5% and 29.5% respectively; p = 0.754) and maximum cancer core length (6.6 mm vs 7.6 mm; p = 0.320) were equal when comparing cognitive and mpMR/US-fusion biopsies. The proportion of positive cores with clinically significant Pca was higher in the cognitive biopsy group (18.6% vs 13.1%; p = 0.029).

Conclusion. Both cognitive and mpMR/US-fusion biopsies are equally accurate for clinically significant Pca detection. Therefore, cognitive biopsy may be an alternative to mpMR/US-fusion biopsy in hospitals where mpMR/US-fusion technology is not currently available.

Keywords: prostate cancer; biopsy; mpMR/US-fusion biopsy; cognitive biopsy; histology; effectiveness

Abbreviations: apparent diffusion coefficient (ADC); atypical small acinar proliferation (ASAP); digital rectal examination (DRE); diffusion-weighted imaging (DWI); dynamic contrast enhancement (DCE); International Society of Urological Pathology (ISUP); maximum cancer core length (MCCL); multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI); multiparametric magnetic resonance/ultrasound fusion biopsy (mpMR/US-

fusion biopsy); prostate cancer (Pca); prostatic intraepithelial neoplasia (PIN); Prostate Imaging Reporting and Data System (Pi-RADS); prostate specific antigen (PSA); T1 weighted imaging (T1WI); T2 weighted imaging (T2WI); transrectal ultrasound (TRUS)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** V.S. Petov — study concept, study design development, data acquisition, data analysis, statistical data processing, drafting the manuscript; A.K. Bazarkin, E.S. Krupinov — data analysis, statistical data analysis, drafting the manuscript; A.O. Morozov, M.S. Taratkin — data analysis, critical review, scientific editing; Abdusalom F. Abdusalomov — data acquisition, critical review; A.V. Amosov, D.V. Enikeev — data analysis, scientific edition, supervision.

✉ **Corresponding author:** Vladislav Sergeevich Petov; e-mail: petov_v_s@staff.sechenov.ru

Received: 08/17/2022. **Accepted:** 10/11/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Petov V.S., Bazarkin A.K., Krupinov E.S., Morozov A.O., Taratkin M.S., Abdusalomov A.F., Amosov A.V., Enikeev D.V. Retrospective analysis of prostate cancer detection using mpMR/US-fusion and cognitive biopsy. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):88-97. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-88-97.

Введение

Ежегодно в мире выполняется более четырёх миллионов биопсий простаты [1]. На протяжении последних 30 лет расширенная трансректальная биопсия под УЗ-контролем (10 – 12 точек) являлась стандартным методом диагностики рака предстательной железы (РПЖ) [2]. Тем не менее ей присущи хорошо известные недостатки: 1) низкая отрицательная прогностическая ценность, обуславливающая необходимость проведения повторной биопсии [3]; 2) низкая чувствительность [4]; 3) гипердиагностика клинически незначимых форм [5]; 4) высокий риск инфекционных осложнений [1]; 5) кровотечения [6]. Неудовлетворительные результаты выявляемости РПЖ обусловили необходимость разработки новых, более точных методов биопсии. Одними из них стали УЗ-прицельные методы (гистосканинг, эластография, контраст-усиленное УЗИ), однако их применение не привело к значимому улучшению выявляемости РПЖ [7].

В этой связи с начала 2010-х годов активно стали разрабатываться методы МР-прицельной биопсии [8]. В настоящий момент в клиническую практику внедрено 3 метода МР-прицельной биопсии: 1) «in-bore» (биопсия выполняется непосредственно в МР-томографе в режиме реального времени); 2) мультипараметрическая магнитно-резонансная (мпМР) / ультразвуковая (УЗ) фьюжн биопсия; 3) когнитивная биопсия (сопоставление ультразвукового изображения, получаемого в режиме реального времени, с ранее выполненными МР-томограммами, используя пространственное мышление). Однако «in-bore» биопсия не получила широкого распространения ввиду её продолжительности (в среднем 35 – 55 минут) [9]. Тем самым мпМР/УЗ-фьюжн и когнитивная биопсии

получили наибольшее распространение. Однако и эти методы биопсии не лишены недостатков. Так, результаты когнитивной биопсии сильно зависят от опыта уролога, а для мпМР/УЗ-фьюжн биопсии требуется дорогостоящее специальное оборудование [10]. В настоящее время в литературе представлены противоречивые данные по выявляемости клинически значимого РПЖ при сравнении указанных методов. Так A. Stabile et al. (2018) указывают на более высокую выявляемость клинически значимого РПЖ (ISUP ≥ 2) в группе мпМР/УЗ-фьюжн биопсии по сравнению с когнитивной (57,0% и 36,0%; $p = 0,002$) [11]. Однако в исследовании PAIREDCAP различий в выявляемости клинически значимого РПЖ между мпМР/УЗ-фьюжн и когнитивной биопсией не определялось (38,1% и 33,3%; $p = 0,08$) [12], что также подтверждено результатами рандомизированного исследования FUTURE (34,0% и 33%) [13].

Ввиду неоднородности существующих данных нами определена **цель исследования** — сравнить выявляемость клинически значимого рака предстательной железы при проведении мпМР/УЗ-фьюжн и когнитивной биопсии.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ результатов 278 пациентов, которым выполнена МР-прицельная биопсия простаты. Критерии включения: уровень простатического специфического антигена (ПСА) $> 2,0$ нг/мл, и / или обнаружение подозрительного очага при проведении пальцевого ректального и / или трансректального ультразвукового исследования и Pi-RADSv2.1 ≥ 3 по результатам мпМРТ. Критерии исключения: ранее выявленный РПЖ; острый простатит, терапия ингибиторами 5- α редуктазы за последние 3 месяца; повышение

уровня ПСА $\geq 15,0$ нг/мл; экстракапсулярное распространение; предстательная железа объёмом ≥ 100 см³; противопоказания к проведению мпМРТ.

Оцениваемые результаты: выявляемость клинически значимого РПЖ (ISUP ≥ 2), общая выявляемость РПЖ, выявляемость клинически незначимого РПЖ (ISUP 1), гистологическая эффективность (доля положительных биоптатов, длина поражения раком каждого биоптата).

Первично всем пациентам перед биопсией проведены ТРУЗИ простаты с помощью УЗ-аппарата Flex Focus 500 («BK Medical», ApS., Herlev, Denmark) — внутриволостной биплановый датчик, 12 – 4 МГц — и мпМРТ органов малого таза на МР-аппарате Siemens Magnetom Skyra 3T («Siemens Healthineers» AG, Erlangen, Germany) протокол — Т2ВИ, ДВИ, ИКД-карта, Т1ВИ, ДКУ). Изменения предстательной железы оценивали по шкале Pi-RADS v2.1. Далее пациентам выполняли один из методов МР-прицельной биопсии: трансректальная когнитивная или трансперинеальная мпМР/УЗ-фьюжн биопсия. Когнитивная и мпМР/УЗ-фьюжн биопсии выполнялись опытными урологами с более чем 3-летним опытом.

Статистический анализ. Обработка данных произведена с использованием IBM® SPSS Statistics 25.0 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Данные проверены на нормальность распределения с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Shapiro-Wilk. Сравнение категориальных переменных осуществлено с помощью критериев Pearson's χ^2 и Fisher's exact test, а непрерывных переменных — с помощью Mann-Whitney U test. Статистически значимыми считались различия на уровне $p < 0,05$ при $\alpha = 0,05$. Результаты исследования представлены согласно START-критериям [14].

Результаты

Проведён ретроспективный анализ данных: 102 пациентам выполнена когнитивная биопсия и 176 пациентам — мпМР/УЗ-фьюжн биопсия. Медиана возраста — 63 года, объём простаты — 46 см³ как в группе когнитивной, так и в группе мпМР/УЗ-фьюжн биопсии. Медиана уровня ПСА — 6,4 нг/мл в группе мпМР/УЗ-фьюжн биопсии и 6,7 нг/мл в группе когнитивной биопсии.

Медиана плотности ПСА — 0,13 нг/мл/см³ в обеих группах (табл. 1).

Выявляемость клинически значимого рака при выполнении когнитивной и мпМР/УЗ-фьюжн биопсий составляет 30,3% и 25,0% соответственно ($p = 0,329$). При помощи когнитивной биопсии клинически незначимый рак выявляли реже по сравнению с мпМР/УЗ-фьюжн биопсией (11,8% и 25,5%; $p = 0,007$). Общая выявляемость РПЖ при выполнении когнитивной и мпМР/УЗ-фьюжн биопсий — 42,1% и 50,5% ($p = 0,176$) (табл.2).

Доля положительных биоптатов в группе мпМР/УЗ-фьюжн и когнитивной биопсии составила 29,5% и 30,5% соответственно ($p = 0,754$). Доля положительных биоптатов с клинически значимым раком больше в группе когнитивной биопсии (18,6% и 13,1%; $p = 0,029$). Медиана максимальной длины биоптата, поражённого раком (MCCL) при выполнении мпМР/УЗ-фьюжн биопсии — 7,6 мм, когнитивной — 6,6 мм ($p = 0,320$) (табл.3).

При анализе выявляемости клинически значимого рака в зависимости от балла Pi-RADS не выявлено статистически значимых результатов между группами (Pi-RADS 3 — $p = 0,39$; Pi-RADS 4 — $p = 0,41$; Pi-RADS 5 — $p = 0,75$). У пациентов с Pi-RADS 3 с помощью когнитивной биопсии выявляли меньше клинически незначимого рака по сравнению с мпМР/УЗ-фьюжн биопсией ($p < 0,001$) (рис.).

Обсуждение

Анализ имеющихся у нас данных показал, что выявляемость клинически значимого РПЖ (ISUP ≥ 2), как и общая выявляемость сопоставимы между биопсиями. Когнитивная биопсия позволяет в 2 раза реже выявлять клинически незначимый РПЖ. Гистологическая эффективность двух методов МР-прицельной биопсии сопоставима, однако в группе когнитивной биопсии доля положительных биоптатов с клинически значимым раком оказалась больше.

Предположительно вероятность попадания биопсийной иглой в очаг с клинически значимым раком при выполнении мпМР/УЗ-фьюжн биопсии выше в связи с дополнительной визуализацией подозрительного очага в режиме реального времени [12]. В исследовании P. F. Hsieh et al. (2022)

Таблица 1. Характеристики пациентов
Table 1. Baseline characteristics

Параметры <i>Characteristics</i>	Когнитивная биопсия <i>Cognitive biopsy</i>	мпМР/УЗ-фьюжн биопсия <i>mpMR/US-fusion biopsy</i>	p
Возраст, лет <i>Age, years</i>	63 (IQR 59; 67)	63 (IQR 58; 68)	0,968
Объём простаты, см ³ <i>Prostate volume, cc</i>	46 (IQR 39; 59)	46 (IQR 38; 60)	0,836
ПСА, нг/мл <i>PSA, ng/ml</i>	6,7 (IQR 5,2; 9,2)	6,4 (IQR 4,9; 8,7)	0,226
Свободный/общий ПСА, % <i>Free/total PSA ratio, %</i>	15 (IQR 10; 18)	14 (IQR 8; 17)	0,561
Плотность ПСА, нг/мл/см ³ <i>PSA density, ng/ml/cc</i>	0,13 (IQR 0,09; 0,20)	0,13 (IQR 0,09; 0,19)	0,896
Семейный анамнез по раку простаты, n (%) <i>PCa family history, n (%)</i>	7 (6,8)	12 (7,3)	0,989
Первичная биопсия, n (%) <i>Biopsy-naïve, n (%)</i>	76 (74,5)	130 (73,8)	0,906
Повторная биопсия, n (%) <i>Prior negative, n (%)</i>	26 (25,5)	46 (26,2)	0,906
Положительное ПРИ, n (%) <i>Positive DRE, n (%)</i>	16 (15,7)	27 (15,3)	0,939
Балл по Pi-RADS, n (%) <i>Pi-RADS score, n (%)</i>			
3	40 (39,2)	70 (39,8)	0,928
4	46 (45,1)	80 (45,4)	0,955
5	16 (15,7)	26 (14,8)	0,838
Подозрительный очаг на МРТ, диаметр мм <i>Suspicious lesion on MRI, DIA mm</i>	12 (IQR 9,0; 15,0)	12 (IQR 10,0; 15,0)	0,432
Локализация очага, n (%) <i>Prostate region, n (%)</i>			
верхушка <i>apex</i>	16 (15,7)	38 (21,4)	0,231
средняя треть <i>mid</i>	69 (67,6)	108 (61,6)	0,231
основание <i>base</i>	17 (16,7)	30 (17,0)	0,936
передние отделы <i>anterior</i>	25 (24,5)	47 (26,7)	0,688
задние отделы <i>posterior</i>	77 (75,5)	129 (73,3)	0,688
периферическая зона <i>peripheral zone</i>	75 (73,5)	132 (75,0)	0,787
транзитная зона <i>transitional zone</i>	22 (21,5)	38 (21,6)	0,997
центральная зона <i>central zone</i>	2 (2,0)	2 (1,1)	0,578
передняя фибромускулярная строма <i>fibromuscular zone</i>	3 (3,0)	4 (2,3)	0,732

Примечание. ПРИ — пальцевое ректальное исследование, РПЖ — рак предстательной железы; ПСА — простатспецифический антиген, МРТ — магнитнорезонансная томография, УЗИ — ультразвуковое исследование; n — количество случаев; Pi-RADS — Prostate Imaging Reporting and Data System / Система отчётности и данных по визуализации предстательной железы; IQR — interquartile range / межквартильный размах

Note. DRE — digital rectal examination; PCa — prostate cancer; Pi-RADS — Prostate Imaging Reporting and Data System; PSA — prostate specific antigen; MRI — magnetic resonance imaging; US — ultrasound; n — number of cases; IQR — interquartile range

Таблица 2. Результаты когнитивной и мпМР/УЗ-фьюжн биопсии
Table 2. Cognitive and mpMR/US-fusion biopsy outcomes

Параметры <i>Characteristics</i>	Когнитивная биопсия <i>Cognitive biopsy</i>	мпМР/УЗ-фьюжн биопсия <i>mpMR/US-fusion biopsy</i>	p
Доброкачественная ткань, n (%) <i>Benign tissue, n (%)</i>	41 (40,4)	51 (29,0)	0,056
ПИН низкой степени, n (%) <i>Low-grade PIN, n (%)</i>	8 (7,8)	13 (7,5)	0,89
ПИН высокой степени, n (%) <i>High-grade PIN, n (%)</i>	6 (5,8)	17 (9,6)	0,271
Атипичная мелкоацинарная пролиферация, n (%) <i>ASAP, n (%)</i>	4 (3,9)	6 (3,4)	0,825
Общая выявляемость РПЖ, n (%) <i>Overall PCa detection rate, n (%)</i>	43 (42,1)	89 (50,5)	0,176
3 + 3	6 (5,8)	14 (8,0)	0,520
3 + 3 (MCCL $\geq$ 6 mm)	6 (5,8)	31 (17,6)	0,006
3 + 4	16 (15,7)	25 (14,2)	0,738
4 + 3	8 (7,8)	9 (5,1)	0,360
4 + 4	3 (3,0)	3 (1,7)	0,495
3 + 5	1 (1,0)	2 (1,1)	0,904
4 + 5	2 (2,0)	5 (2,8)	0,652
5 + 5	1 (1,0)	0	0,189
Клинически незначимый РПЖ, n (%) <i>Clinically insignificant PCa, n (%)</i>	12/102 (11,8)	45/176 (25,5)	0,007
	12/43 (27,9)	45/89 (50,6)	
Клинически значимый РПЖ (ISUP $\geq$ 2), n (%) <i>Clinically significant PCa (ISUP $\geq$ 2), n (%)</i>	31/102 (30,3)	44/176 (25,0)	0,329
	31/43 (72,1)	44/89 (49,4)	

Примечание. ASAP — атипичная мелкоацинарная пролиферация; ISUP — Международное общество урологической патологии; MCCL — максимальная длина биоптата, поражённого раком; ПИН — простатическая интраэпителиальная неоплазия; РПЖ — рак предстательной железы; n — количество случаев

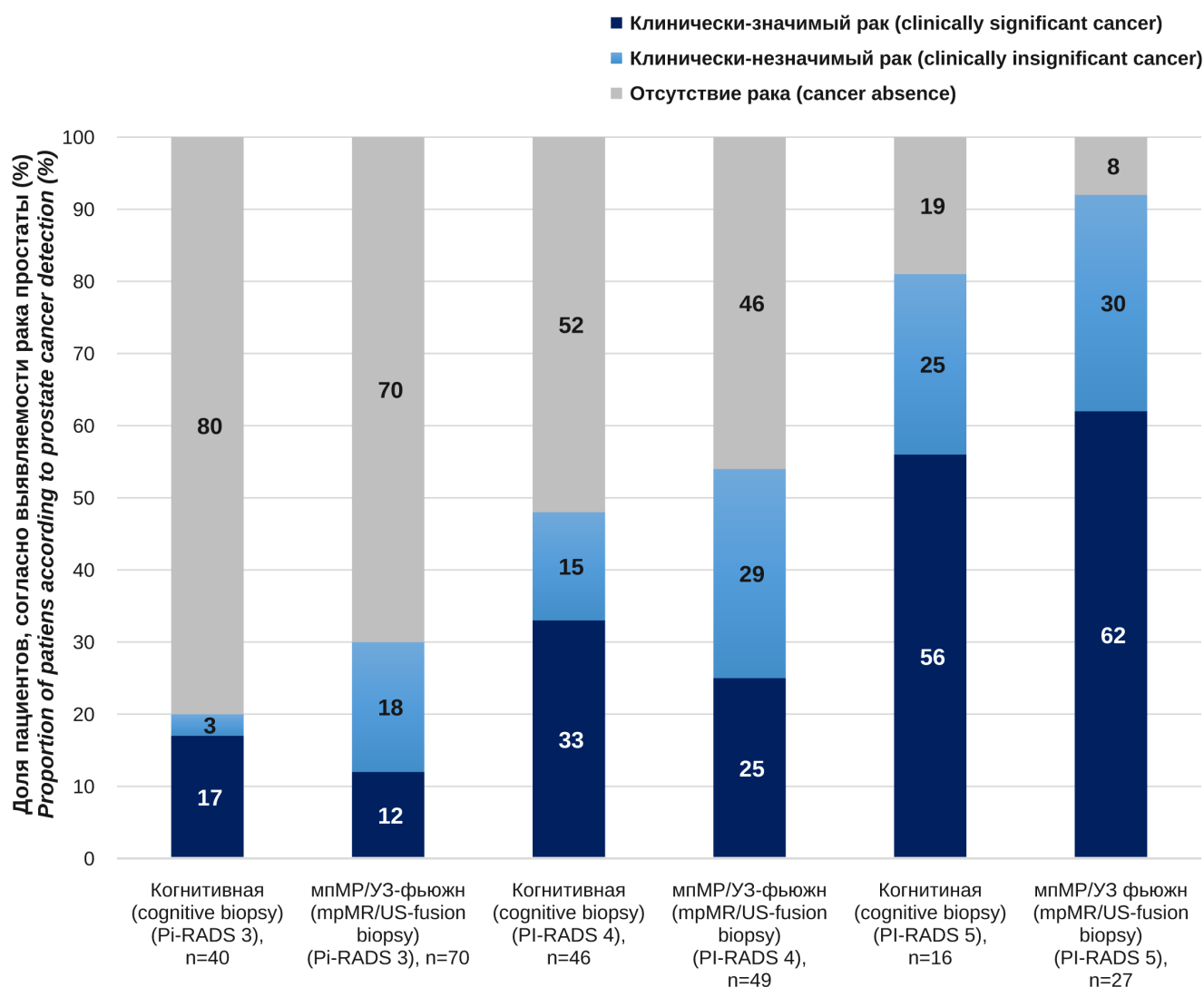
Note. ASAP — atypical small acinar proliferation; ISUP — International Society of Urological Pathology, MCCL — maximum cancer core length, PIN — prostatic intraepithelial neoplasia; PCa — prostate cancer; n — number of cases

Таблица 3. Гистологическая эффективность
Table 3. Histological efficacy

Параметры <i>Characteristics</i>	Когнитивная биопсия <i>Cognitive biopsy</i>	мпМР/УЗ-фьюжн биопсия <i>mpMR/US-fusion biopsy</i>	p
Количество биоптатов на пациента, медиана (IQR) <i>Number of cores per patient, median (IQR)</i>	3 (IQR 2,0;3,0)	5 (IQR 4,0;6,0)	< 0,001
Всего биоптатов, n <i>Total cores, n</i>	258	853	
Положительные биоптаты, n (%) <i>Positive cores, n (%)</i>	76 (29,5)	260 (30,5)	0,754
Положительные биоптаты (ISUP $\geq$ 2), n (%) <i>Positive cores (ISUP $\geq$ 2), n (%)</i>	48 (18,6)	112 (13,1)	0,029
MCCL (мм), медиана (IQR) <i>MCCL (mm), median (IQR)</i>	7,6 (IQR 4,5; 11,3)	6,6 (IQR 4,8; 8,0)	0,320
MCCL (ISUP $\geq$ 2) (мм), медиана (IQR) <i>MCCL (ISUP $\geq$ 2) (mm), median (IQR)</i>	8 (IQR 6,6; 11,3)	9,0 (IQR 6,3; 12,65)	0,890

Примечание. ISUP — Международное общество урологической патологии; MCCL — максимальная длина биоптата, поражённого раком; IQR — интерквартильный интервал; n — количество случаев

Note. ISUP — International Society of Urological Pathology; MCCL — maximum cancer core length, IQR — Interquartile Range; n — number of cases



	p		
	Pi-RADS 3	Pi-RADS 4	Pi-RADS 5
Клинически значимый РПЖ <i>Clinically significant PCa</i>	0,39	0,41	0,75
Клинически незначимый РПЖ <i>Clinically insignificant PCa</i>	< 0,001	0,08	0,50
Отсутствие РПЖ <i>Absence of PCa</i>	0,27	0,57	0,35

Примечание: РПЖ — рак предстательной железы

Note: PCa — prostate cancer

Рисунок. Выявляемость рака предстательной железы в зависимости от балла Pi-RADS
Figure. Cancer detection rate based on Pi-RADS score

установлено, что при выполнении транс-перинеальной мпМР/УЗ-фьюжн биопсии выявляемость клинически значимого рака выше по сравнению с когнитивной (52,5% и 36,5%; $p = 0,036$) [15]. Тем не менее в ряде исследований продемонстрированы сопоставимые результаты выявляемости кли-

нически значимого РПЖ при сравнении когнитивной и мпМР/УЗ-фьюжн биопсий. Так, например, в исследовании L. Liang et al. (2020) выявляемость клинически значимого РПЖ между когнитивной и мпМР/УЗ-фьюжн биопсией сопоставима (39,4% и 35,8%; $p = 0,641$) [16]. S. Kaufmann et al. (2018) также

отметили сравнимую выявляемость клинически значимого РПЖ при мпМР/УЗ-фьюжн и когнитивной биопсии (35,62% и 23,68%; $p = 0,27$), при этом общая выявляемость РПЖ оказалась больше в группе мпМР/УЗ-фьюжн биопсии (52,42% и 28,95%; $p = 0,04$) [17]. Сопоставимая выявляемость клинически значимого РПЖ при проведении когнитивной и мпМР/УЗ-фьюжн биопсией подтверждена и результатами мета-анализа K.L. Watts et al. (2020): 34,2% и 35,1% ($p = 0,32$) [18]. В указанном исследовании также отвергнута гипотеза о превосходстве мпМР/УЗ-фьюжн биопсии над когнитивной в отношении общей выявляемости РПЖ (53,4% и 49,1%; $p = 0,30$).

Гистологическая эффективность, характеризующаяся как доля положительных биоптатов и максимальная длина поражённого раком биоптата, сравнима между МР-прицельными методами биопсии. В исследовании FUTURE доля биоптатов с РПЖ не различается при сравнении мпМР/УЗ-фьюжн и когнитивной биопсии (31,3% и 33,3% соответственно) [13]. Тем не менее P. Pere et al. (2017) демонстрируют, что количество положительных биоптатов больше в группе трансперинеальной когнитивной биопсии по сравнению с трансректальной мпМР/УЗ-фьюжн (58,0% и 33,0%; $p = 0,001$), что, возможно, обусловлено выбранным доступом для проведения каждого из методов биопсии [19]. В исследовании M. Valerio et al. (2015) сообщается о сопоставимой максимальной длине биоптата при сравнении когнитивной и мпМР/УЗ-фьюжн биопсии (5,5 мм (IQR 3;8) и 6 мм (IQR 4;8); $p = 0,78$) [20].

Упомянутые L. Liang et al. (2020) также сравнили выявляемость РПЖ при проведении когнитивной и мпМР/УЗ-фьюжн биопсии в зависимости от балла шкалы Pi-RADS [16]. Так общая выявляемость РПЖ у пациентов с Pi-RADS 3, 4 и 5 составила 40,0%, 74,07% и 77,78% для когнитивной и 22,45%, 77,42% и 100% для мпМР/УЗ-фьюжн биопсии ($p = 0,096$; 0,766 и 0,130 соответственно). Аналогичные результаты отмечены и в отношении выявляемости клинически значимого РПЖ ($p = 0,776$; 0,873 и 0,689 при балле Pi-RADS 3, 4 и 5), что также согласуется с результатами нашего исследования. Аналогично в исследовании J. Kam et al. (2018) у пациентов с РПЖ Pi-RADS 4 – 5 не обнаружено статистической разницы в вы-

являемости клинически значимого РПЖ в группе когнитивной и мпМР/УЗ-фьюжн биопсий (91,0% и 74,0%; $p = 0,1$) [21]. Тем не менее в исследовании M. Oderda et al. (2016) продемонстрировано кратное преимущество мпМР/УЗ-фьюжн биопсии в общей выявляемости РПЖ по сравнению с когнитивной у пациентов с Pi-RADS 4 (57,9% и 16,7%; $p = 0,05$) [22], однако у пациентов с очагами Pi-RADS 3 и 5 значимой разницы в общей выявляемости РПЖ между видами МР-прицельной биопсии уже не обнаружено ($p = 0,13$; $p \geq 0,99$), что, вероятно, обусловлено малой выборкой пациентов.

В настоящем исследовании присутствует ряд ограничений. Анализ результатов проведён на смешанной выборке: пациенты, которым выполнялась как первичная, так и повторная биопсия; хотя соотношение пациентов в этих подгруппах не различалось. На объективную интерпретацию результатов могла оказать влияние разница в объёме групп мпМР/УЗ-фьюжн и когнитивной биопсии (2 к 1), однако характеристики пациентов сопоставимы. Ещё одним ограничением данного исследования стало то, что когнитивная биопсия выполнялась одним урологом, а мпМР/УЗ-фьюжн — тремя, тем не менее все урологи одинаково опытные. Несмотря на недостатки, главным преимуществом данной работы является большая выборка пациентов, которым проведён тот или иной метод МР-прицельной биопсии.

Заключение

Выявляемость клинически значимого рака предстательной железы, как и общая выявляемость, сопоставимы при сравнении когнитивной и мпМР/УЗ-фьюжн биопсии. При этом когнитивная биопсия почти в 2 раза реже выявляет клинически незначимый рак предстательной железы. Когнитивная биопсия характеризуется большей гистологической эффективностью в отношении доли положительных биоптатов, содержащих клинически значимый рак. Таким образом, когнитивная биопсия является столь же точным методом диагностики рака предстательной железы, как и мпМР/УЗ-фьюжн биопсия, и может являться альтернативой последней в лечебных учреждениях, где технология мпМР/УЗ-фьюжн биопсии в настоящее время недоступна, но есть большой опыт выполнения биопсии под УЗ-контролем.

Список литературы | References

- 1 Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P, Tandogdu Z, Çek M, Grabe M, Wullt B, Pickard R, Naber KG, Pilatz A, Weidner W, Bjerkland-Johansen TE; GPIU investigators. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol*. 2013;63(3):521-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.06.003>
- 2 Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989;142(1):71-4; discussion 74-5. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38664-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38664-0)
- 3 Ploussard G, Nicolaiew N, Marchand C, Terry S, Allory Y, Vacherot F, Abbou CC, Salomon L, de la Taille A. Risk of repeat biopsy and prostate cancer detection after an initial extended negative biopsy: longitudinal follow-up from a prospective trial. *BJU Int*. 2013;111(6):988-96. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11607.x>
- 4 Bass EJ, Pantovic A, Connor MJ, Loeb S, Rastinehad AR, Winkler M, Gabe R, Ahmed HU. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging targeted biopsy techniques compared to transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022;25(2):174-179. <https://dx.doi.org/10.1038/s41391-021-00449-7>
- 5 Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, Carroll P, Etzioni R. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(6):1046-55. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.12.062>
- 6 Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, Rosario DJ, Scattoni V, Lotan Y. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*. 2013;64(6):876-92. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.05.049>
- 7 Lam TBL, MacLennan S, Willemse PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, Baanders R, Bangma CH, Bjartell A, Bossi A, Briers E, Briganti A, Buddingh KT, Catto JWF, Colecchia M, Cox BW, Cumberbatch MG, Davies J, Davis NF, De Santis M, Dell'Oglio P, Deschamps A, Donaldson JF, Egawa S, Fankhauser CD, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillissen S, Grivas N, Gross T, Grummet JP, Henry AM, Ingels A, Irani J, Lardas M, Liew M, Lin DW, Moris L, Omar MI, Pang KH, Paterson CC, Renard-Penna R, Ribal MJ, Roobol MJ, Roupriet M, Rouvière O, Sancho Pardo G, Richenberg J, Schoots IG, Sedelaar JPM, Stricker P, Tilki D, Vahr Lauridsen S, van den Bergh RCN, Van den Broeck T, van der Kwast TH, van der Poel HG, van Leenders GJLH, Varma M, Violette PD, Wallis CJD, Wiegel T, Wilkinson K, Zattoni F, N'Dow JMO, Van Poppel H, Cornford P, Mottet N. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol*. 2019;76(6):790-813. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.020>
- 8 Norris JM, Kinnaird A, Margolis DJ, Padhani AR, Walz J, Kasivisvanathan V. Developments in MRI-targeted prostate biopsy. *Curr Opin Urol*. 2020;30(1):1-8. <https://dx.doi.org/10.1097/MOU.0000000000000683>
- 9 Panebianco V, Barchetti F, Manenti G, Aversa T, Catalano C, Simonetti G. MR imaging-guided prostate biopsy: technical features and preliminary results. *Radiol Med*. 2015;120(6):571-8. <https://dx.doi.org/10.1007/s11547-014-0490-0>
- 10 Verma S, Choyke PL, Eberhardt SC, Oto A, Tempany CM, Turkbey B, Rosenkrantz AB. The Current State of MR Imaging-targeted Biopsy Techniques for Detection of Prostate Cancer. *Radiology*. 2017;285(2):343-356. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2017161684>
- 11 Stabile A, Dell'Oglio P, Gandaglia G, Fossati N, Brembilla G, Cristel G, Dehò F, Scattoni V, Maga T, Losa A, Gaboardi F, Cardone G, Esposito A, De Cobelli F, Del Maschio A, Montorsi F, Briganti A. Not All Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies Are Equal: The Impact of the Type of Approach and Operator Expertise on the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2018;1(2):120-128. <https://dx.doi.org/10.1016/j.euo.2018.02.002>
- 12 Elkhoury FF, Felker ER, Kwan L, Sisk AE, Delfin M, Nataraajan S, Marks LS. Comparison of Targeted vs Systematic Prostate Biopsy in Men Who Are Biopsy Naïve: The Prospective Assessment of Image Registration in the Diagnosis of Prostate Cancer (PAIREDCAP) Study. *JAMA Surg*. 2019;154(9):811-818. <https://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1734>
- 13 Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, Bosch JLHR, Barentsz JO, Somford DM, van Melick HHE. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol*. 2019;75(4):582-590. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.040>
- 14 Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Fütterer JJ, Gill IS, Grubb Iii RL, Hadaschik B, Klotz L, Margolis DJ, Marks LS, Melamed J, Oto A, Palmer SL, Pinto P, Puech P, Punwani S, Rosenkrantz AB, Schoots IG, Simon R, Taneja SS, Turkbey B, Ukimura O, van der Meulen J, Villers A, Watanabe Y; START Consortium. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *Eur Urol*. 2013;64(4):544-52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.030>
- 15 Hsieh PF, Chang TY, Lin WC, Chang H, Chang CH, Huang CP, Yang CR, Chen WC, Chang YH, Wang YD, Huang WC, Wu HC. A comparative study of transperineal software-assisted magnetic resonance/ultrasound fusion biopsy and transrectal cognitive fusion biopsy of the prostate. *BMC Urol*. 2022;22(1):72. <https://dx.doi.org/10.1186/s12894-022-01011-w>
- 16 Liang L, Cheng Y, Qi F, Zhang L, Cao D, Cheng G, Hua L. A Comparative Study of Prostate Cancer Detection Rate Between Transperineal COG-TB and Transperineal FUS-TB in Patients with PSA ≤ 20 ng/mL. *J Endourol*. 2020;34(10):1008-1014. <https://dx.doi.org/10.1089/end.2020.0276>
- 17 Kaufmann S, Russo GI, Bamberg F, Löwe L, Morgia G, Nikolaou K, Stenzl A, Kruck S, Bedke J. Prostate cancer detection in patients with prior negative biopsy undergoing cognitive-, robotic- or in-bore MRI target biopsy. *World J Urol*. 2018;36(5):761-768. <https://dx.doi.org/10.1007/s00345-018-2189-7>
- 18 Watts KL, Frechette L, Muller B, Ilinky D, Kovac E, Sankin A, Aboumohamed A. Systematic review and meta-analysis comparing cognitive vs. image-guided fusion prostate biopsy for the detection of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2020;38(9):734.e19-734.e25. <https://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.03.020>
- 19 Pepe P, Garufi A, Priolo G, Pennisi M. Transperineal Versus Transrectal MRI/TRUS Fusion Targeted Biopsy: Detection Rate of Clinically Significant Prostate Cancer. *Clin Genitourin*

- Cancer*. 2017;15(1):e33-e36.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2016.07.007>
- 20 Valerio M, McCartan N, Freeman A, Punwani S, Emberton M, Ahmed HU. Visually directed vs. software-based targeted biopsy compared to transperineal template mapping biopsy in the detection of clinically significant prostate cancer. *Urol Oncol*. 2015;33(10):424.e9-16.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.06.012>
- 21 Kam J, Yuminaga Y, Kim R, Aluwihare K, Macneil F, Ouyang R, Ruthven S, Louie-Johnsun M. Does magnetic resonance imaging-guided biopsy improve prostate cancer detection? A comparison of systematic, cognitive fusion and ultrasound fusion prostate biopsy. *Prostate Int*. 2018;6(3):88-93.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.pnrl.2017.10.003>
- 22 Oderda M, Faletti R, Battisti G, Dalmaso E, Falcone M, Marra G, Palazzetti A, Zitella A, Bergamasco L, Gandini G, Gontero P. Prostate Cancer Detection Rate with Koelis Fusion Biopsies versus Cognitive Biopsies: A Comparative Study. *Urol Int*. 2016;97(2):230-7.
<https://dx.doi.org/10.1159/000445524>

Сведения об авторах | Information about the authors

Владислав Сергеевич Петов — врач-уролог, научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия

Vladislav S. Petov — M.D., Urologist; Researcher, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1795-1913>
pettowa@mail.ru

Андрей Константинович Базаркин — студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия

Andrey K. Bazarkin — Student, Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3552-4851>
ak.bazarkin@gmail.com

Егор Сергеевич Крупинов — студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия

Egor S. Krupinov — Student, Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7461-7132>
ekrupinov@yandex.ru

Андрей Олегович Морозов — кандидат медицинских наук; врач-уролог, старший научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия

Andrey O. Morozov — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, Senior Researcher, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6694-837X>
andrei.o.morozov@gmail.com

Марк Сергеевич Тараткин — врач-уролог, научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия

Mark S. Taratkin — M.D., Urologist; Researcher, Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4369-173X>
marktaratkin@gmail.com

Абдусалам Фаталиевич Абдусаламов — кандидат медицинских наук; врач-уролог Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия

Abdusalam F. Abdusalamov — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9197-9204>
abdusalamov_a_f@staff.sechenov.ru

Александр Валентинович Амосов — доктор медицинских наук, профессор; профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
г. Москва, Россия

Alexander V. Amosov — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Prof., Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0676-4821>
amosov-av@yandex.ru

Дмитрий Викторович Еникеев — доктор медицинских наук, профессор; профессор Института урологии и репродуктивного здоровья ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); адъюнкт-профессор кафедры урологии Венского медицинского университета
г. Москва, Россия; г. Вена, Австрия

Dmitry V. Enikeev — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Prof., Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Adjunct Prof., Dept. of Urology, Comprehensive Cancer Center, Medical University of Vienna
Moscow, Russian Federation; Vienna, Austria
<https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>
dvenikeev@gmail.com



Влияние таксанов на экспрессию miR-106 и miR-200c клетками рака предстательной железы in vivo и in vitro

© Даниил С. Плевако, Маргарита С. Князева, Елена И. Сидина,
Мария В. Беркут, Сергей А. Рева, Станислав С. Толмачев,
Анна С. Артемьева, Александр К. Носов, Анастасия В. Малек

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

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

Аннотация

Введение. Сочетание антиандрогенных и цитостатических препаратов в рамках нео-адьювантной терапии пациентов с локально-распространённым раком предстательной железы высокого риска (РПЖ-ВР) оправдано результатами ряда клинических испытаний. Но клинический эффект такой терапии в каждом случае определяется чувствительностью клеток опухоли к используемым препаратам, что определяет возможность разработки и применения технологий персонализации. МикроРНК — класс регуляторных молекул, изменения экспрессии которых в клетках РПЖ могут быть ассоциированы с чувствительностью / резистентностью опухоли к определённым цитостатикам, например, таксанам.

Цель исследования. Идентифицировать потенциальные микроРНК-маркеры чувствительности клеток рака предстательной железы к таксанам.

Материалы и методы. Объектом для исследования служили образцы ткани РПЖ-ВР (n = 56), полученные после проведения радикальной простатэктомии, линии клеток РПЖ (PC-3, DU-145, LNCap). Выделение тотальной РНК проведено с помощью наборов miRNeasy FFPE Kit, LRU-100-50. Для полуколичественного анализа потенциально маркерных молекул микроРНК с помощью последовательных реакций обратной транскрипции ПЦР были использованы наборы реагентов miRCURY LNA miRNA Focus PCR Panel, All-MIR.

Результаты. Воздействие таксанов на клетки РПЖ ассоциировано с активацией экспрессии miR-106b и снижением экспрессии miR-200c в условиях in vivo и in vitro.

Заключение. Микро-РНК miR-106b и miR-200c участвуют в реакции клеток РПЖ на воздействие таксанов, поэтому терапевтическая модификация состава этих молекул в клетках РПЖ является потенциальной стратегией повышения чувствительности клеток к таксан-содержащей терапии. Соответствующая инновационная технология может быть востребована в рамках терапии пациентов с РПЖ-ВР.

Ключевые слова: рак предстательной железы; микроРНК; таксаны; доцетаксел; паклитаксел

Аббревиатуры: радикальная простатэктомия (РП); рак предстательной железы высокого риска (РПЖ-ВР); химиогормональная терапия (ХГТ); нео-адьювантная химиогормональная терапия + радикальная простатэктомия (ХГТ-РП)

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Разработка и клиническая апробация методов диагностики и прогнозирования эффекта терапии онкологических заболеваний на основе анализа микроРНК в биопсийном материале» (№ 121032300206-4) 2021 – 2023. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России (Протокол № 1 от 28 января 2021 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** Д.С. Плевако, М.С. Князева, Е.И. Сидина — проведение лабораторной части исследования, включая выделение и анализ микроРНК, in vitro эксперименты; М.В. Беркут, С.А. Рева — выполнение клинической части работы, включая формирование групп пациентов и анализ результатов; С.С. Толмачев, А.С. Артемьева — морфологический анализ, подбор и подготовка образцов РПЖ; А.К. Носов, А.В. Малек — концепция исследования, организация работы, анализ результатов, написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Анастасия Валерьевна Малек; e-mail: anastasia@malek.com.ru

Поступила в редакцию: 02.09.2022. **Принята к публикации:** 08.11.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Плевако Д.С., Князева М.С., Сидина Е.И., Беркут М.В., Рева С.А., Толмачев С.С., Артемьева А.С., Носов А.К., Малек А.В. Влияние таксанов на экспрессию miR-106 и miR-200c клетками рака предстательной железы in vivo и in vitro. *Вестник урологии*. 2022;10(4):98-108. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-98-108.

Effect of taxanes on the miR-106 and miR-200c expression in prostate cancer cells in vivo and in vitro

© Daniil S. Plevako, Margarita S. Knyazeva, Elena I. Sidina, Maria V. Berkut, Sergey A. Reva, Stanislav S. Tolmachev, Anna S. Artemyeva, Alexander K. Nosov, Anastasia V. Malek

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

Abstract

Introduction. A combination of antiandrogen and cytostatic drugs was justified in the neoadjuvant therapy of patients with high-risk prostate cancer (HiRPCa) in some clinical trials. The effectiveness of such therapy in each individual case depends on the sensitivity of cancer cells to the applied drugs. It makes possible the development of the new technologies to personalize therapeutic approach. MicroRNAs (miRNAs) are a class of regulatory molecules whose expression is altered in PCa cells and can be associated with the sensitivity/resistance of cancer cells to specific cytostatics, for instance, taxanes.

Objective. To identify the potential-marker miRNAs of PCa cells sensitivity to taxanes.

Materials and methods. Samples of PCa tissue (n. 56) obtained from patients underwent neo-adjuvant therapy (antiandrogen and taxanes) and radical prostatectomy; PCa cell lines (PC-3, DU-145, LNCap). Total RNAs isolation was carried out using miRNeasy FFPE Kit, LRU-100-50; miRCURY LNA miRNA Focus PCR Panel, All-MIR kits were used for semi-quantitative analysis of potentially marker microRNA molecules using sequential reverse transcription and PCR.

Results. The effect of taxanes on PCa cells is associated with up-regulation of miR-106b expression and down-regulation of miR-200c expression in both in vivo and in vitro conditions.

Conclusion. MiR-106b and miR-200c miRNAs are involved in the response of PCa cells to taxanes, and therapeutic modification of these molecules in PCa cells may present a potential strategy to increase their sensitivity to taxane-containing therapy. Appropriate innovative technology may be in demand in the treatment of HiRPCa-patients.

Keywords: prostate cancer; microRNA; taxanes; docetaxel; paclitaxel

Abbreviations: chemohormonal therapy (CHT); neoadjuvant chemohormonal therapy + radical prostatectomy (CHT-RP); high-risk prostate cancer (HiRPCa); radical prostatectomy (RP)

Financing. The study was funded within the framework of a state assignment by the Ministry of Healthcare of the Russian Federation «Development and clinical testing of methods for diagnosing and predicting the effect of cancer therapy based on microRNA analysis in biopsy material» (No. 121032300206-4) 2021-2023. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical statement.** The study was approved by the Ethics Committee of the Petrov National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 1, signed January 28, 2021). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** D.S. Plevako, M.S. Knyazeva, E.I. Sidina — laboratory tests: RNA isolation and miRNAs analysis, cell culture assays; M.V. Berkut, S.A. Reva — clinical part: data acquisition, data interpretation, data analysis; S.S. Tolmachev, A.S. Artemyeva — morphology: PCa tissue samples preparation, data acquisition, data analysis; A.K. Nosov, A.V. Malek — research concept, study design development, data analysis, drafting the manuscript, supervision.

✉ **Corresponding author:** Anastasia Valerievna Malek; e-mail: anastasia@malek.com.ru

Received: 09/02/2022. **Accepted:** 11/08/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Plevako D.S., Knyazeva M.S., Sidina E.I., Berkut M.V., Reva S.A., Tolmachev S.S., Artemyeva A.S., Nosov A.K., Malek A.V. Effect of taxanes on miR-106 and miR-200 expression in prostate cancer cells in vivo and in vitro. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):98-108. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-98-108.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующие позиции в статистике онкологической заболеваемости среди мужчин [1]. Клиническое течение заболевания в каждом случае имеет индивидуальный характер, так как определяется уникальным сочетанием генетических, эпигенетических и морфологических особенностей клеток опухоли [2]. С целью оптимизации режима терапии разработаны и активно применяются в клинической практике кри-

терии стратификации пациентов на группы разной степени риска [3]. На момент выявления заболевания к группе высокого риска относятся от 10 до 30% пациентов, в отношении которых оправдана активная лечебная тактика. В частности, проведение нео-адьювантной терапии может улучшить результаты радикальной простатэктомии в случаях местно-распространённого процесса [4]. В обзорной статье N. Mikkilineni et al. (2018) представлен анализ различных режимов нео-адьювантной терапии, проте-

стированных в рамках клинических испытаний [5], но различный дизайн исследований затрудняет сопоставление результатов и выбор оптимального подхода. Поэтому задача разработки эффективных режимов системной терапии для пациентов с РПЖ высокого риска (РПЖ-ВР) сохраняет актуальность.

В период за 2014 – 2018 годы в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» было проведено исследование с целью оценки безопасности и эффективности нео-адювантной химиогормональной терапии (ХГТ), выполненной перед радикальной простатэктомией (РП), у пациентов с РПЖ-ВР [6]. ХГТ предполагала сочетание двух препаратов: ингибитора деполяризации микротрубочек (доцетаксела) и антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (дегареликса). В рамках исследования было проведено сравнение двух рандомизированных групп: пациентов, получавших курс нео-адювантной терапии с последующим выполнением радикальной простатэктомии (ХГТ-РП), и пациентов, перенёсших только радикальную простатэктомию (РП). Пациенты первой группы хорошо переносили ХГТ, у них была выявлена меньшая степень локальной распространённости опухоли и большая 3-летняя общая выживаемость. Авторы сделали вывод о безопасности и эффективности режима ХГТ-РП у пациентов с РПЖ-ВР. Но для дальнейшей оптимизации терапевтических подходов в отношении пациентов с РПЖ-ВР необходимо углублённое изучение механизмов действия используемых лекарственных средств. Например, идентификация молекулярных маркеров чувствительности к таксанам и/или молекулярных мишеней модификации этой чувствительности может лежать в основе разработки методов более аккуратной стратификации пациентов или технологий повышения эффективности терапии.

МикроРНК — короткие регуляторные молекулы РНК, которые участвуют в формировании реакции клеток опухоли на действие цитостатических препаратов, включая таксаны [7]. Впервые участие ряда молекул микроРНК в формировании резистентности клеток РПЖ к действию таксанов было показано в 2015 году [8]. В ряде последующих экспериментальных работ была показана ассоциация уровня экспрессии ряда молекул (miR-200b-3p, miR-34b-3p and miR-375) со степенью устойчивости клеток

РПЖ к действию паклитаксела. [9], что указывает на прогностический потенциал методов анализа этих молекул в биопсийном материале. Кроме того, терапевтическая модификация концентрации отдельных молекул (miR-323) является потенциальной технологией повышения чувствительности клеток РПЖ к воздействию доцетаксела [10].

Цель исследования: поиск молекул микроРНК, экспрессия которых ассоциирована с реакцией клеток РПЖ на воздействие таксанов в ходе ХГТ. В рамках работы был проведён сравнительный анализ ряда молекул микроРНК в материале РПЖ пациентов, получавших и не получавших нео-адювантную ХГТ (ХГТ-РП vs РП) [6] и оценка изменения экспрессии этих молекул в клетках РПЖ после воздействию паклитаксела в условиях *in vitro* эксперимента.

Материалы и методы

Характеристики пациентов. В исследовании был использован послеоперационный материал от 56 пациентов с диагнозом РПЖ-ВР, включённых в ранее цитированное исследование [6]. В группу ХГТ-РП вошли 32 пациента, которым проводилась терапия препаратом доцетаксел один раз в 21 день (75 мг/м² до 6 циклов) и антагонистом гонадотропин рилизинг-гормона дегареликс по стандартной схеме (6 подкожных введений каждые 28 дней) с последующей РП. В группу РП вошли 24 пациента, которым было проведено хирургическое лечение в качестве монотерапии. Клинические характеристики пациентов и результаты оценки эффекта терапии (ХГТ-РП vs. РП) представлены ранее [6]. Из фиксированных формалином парафинизированных образцов операционного материала были подготовлены срезы, содержащие клетки рака предстательной железы (> 90%).

Линии клеток РПЖ. В исследовании были использованы три линии клеток рака предстательной железы: LNCap, PC-3 и DU-145. Клетки культивировали в среде RPMI-1640 с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки и смеси антибиотиков Пен-Стреп, 100 мкг/мл (ООО «Биолот», Санкт-Петербург, РФ) в стандартных условиях. Для оценки эффекта паклитаксела клетки выращивали в 6-луночной планшете до конфлюентности 50 – 60%, затем заменяли стандартную культуральную среду на среду с паклитакселом (Paclitaxel CAS № 33069-62-

4 — «Sigma Aldrich» GmbH, Germany) в концентрации 10 нМ и 20 нМ и культивировали в течение 48 часов.

Выделение РНК. Выделение РНК из парафиновых срезов проводили с помощью набора miRNeasy FFPE Kit («Qiagen» GmbH, Hilden, Germany) согласно протоколу производителя. Выделение РНК из клеточных линий проводили с помощью набора реагентов LRU-100-50 (ООО «Биолабмикс», Новосибирск, РФ) в соответствии с инструкцией производителя. Качество выделенной РНК оценивали на спектрофотометре NanoPhotometr N50 («Implen» GmbH, München, Germany), измеряя поглощение при длинах волн 260 и 280 нм. Концентрацию выделенной РНК оценивали на флуориметре Qubit 2.0 («Invitrogen» Corp., Carlsbad, CA, USA).

Оценка экспрессии микроРНК. Первоначальный анализ экспрессии 84 молекул онкогенных микроРНК (так называемых, cancer-associated miRNA) проводили с помощью набора реагентов «miRCURY LNA miRNA Focus PCR Panel – Human Cancer» («Qiagen» GmbH, Hilden, Germany). Дополнительно использовали наборы miRCURY LNA RT Kit, miRCURY LNA SYBR® Green PCR Kit («Qiagen» GmbH, Hilden, Germany) в соответствии с инструкцией производителя. Оценку экспрессии отдельных микроРНК проводили с использованием наборов серии ALL-MIR (ООО «Альгимед Техно», Минск, Беларусь). Все исследования выполняли на приборе Real-Time CFX96 Touch instrument («Bio-Rad Laboratories», Inc., Hercules, CA, USA).

Статистический анализ. Расчёт изменений экспрессии отдельных молекул микроРНК выполняли методом dCt (delta Cycle threshold), при этом в качестве нормализатора использовали среднее значение Ct всех анализируемых молекул в отдельном образце (так называемое значение total Ct) по формуле $dCt = 2(\text{total Ct} - Ct \text{ miR-93})$. Данные были проверены на нормальность распределения с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Shapiro-Wilk. Для оценки статистической значимости разницы уровня экспрессии отдельных молекул между сравниваемыми группами пациентов проводили вычисления непараметрического критерия Mann-Whitney U test. Для оценки статистической значимости разницы уровней экспрессии отдельных молекул в клетках РПЖ после воздействия паклитаксела проводили расчёт среднеарифметических значений нормализованных показателей и среднеквадратичного отклонения по формуле: $STD = \sqrt{(\sum(x - \text{xaverage})^2)/n}$. Сбор, распределение и анализ данных осуществляли с помощью программ CFX Manager™ Software («Bio-Rad Laboratories», Inc., Hercules, CA, USA), Microsoft Office Excel 10.0 («Microsoft» Corp., Redmond, WA, USA), Sigma Plot 11.0 («Systat Software», Inc., San Jose, CA, USA), GraphPad Prism 8.0 («GraphPad Software» Inc., Graphpad Holdings LLC, San Diego, CA, USA).

Результаты

Поиск регулируемых молекул микроРНК. Работа была имела три этапа, которые схематично представлены на рисунке 1.

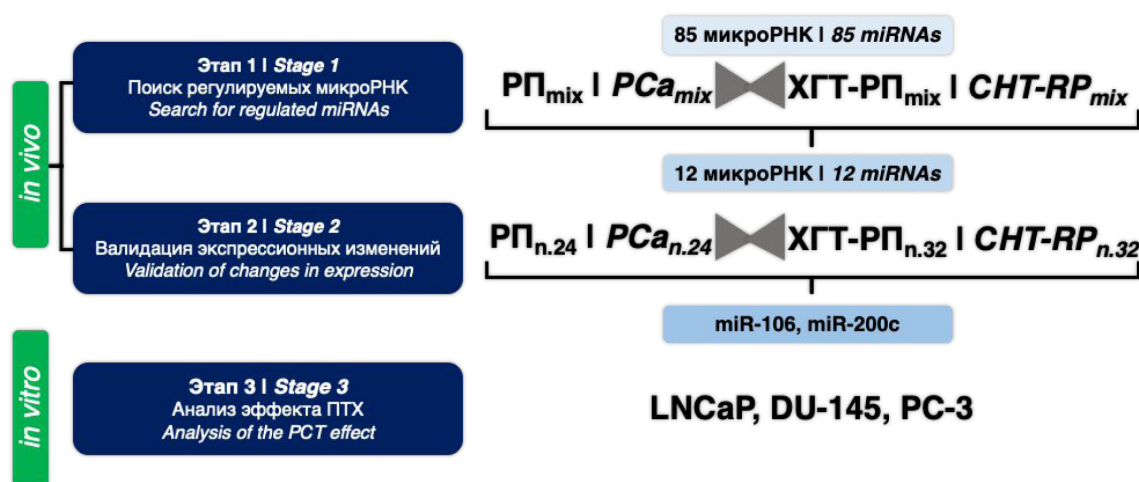


Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. Research design

Задачей первого этапа был относительно «широкий профайлинг» относительно большого числа потенциально маркерных молекул. Для этого из двух групп образцов РНК приготовили так называемые «РНК-пулы» (ПЭ и ХГТ-РП). Каждый такой «РНК-пул» представлял собой эквимольную смесь образцов РНК одной группы сравнения. Суммарный профиль экспрессии 84 молекул микроРНК был проведён в каждом «РНК-пуле». Обработка полученных данных об экспрессии 84 микроРНК включала проверку эффективности выделения РНК, меж-планшетную калибровку, нормализацию относительно среднего арифметического значения (total Ct). Из анализа были исключены микроРНК, значения Ct для которых составило больше 38. Из анализа исключили молекулы, для которых значения нормализованных показателей уровня экспрессии для двух «РНК-пулов» отличались менее чем полтора раза. Таким образом, были выбраны 29 молекул. Анализ научной литературы показал, что связь между уровнем экспрессии и воздействием паклитаксела на опухолевые клетки была ранее показана для 12 из 29 выбранных микроРНК. Перечень потенциально маркерных молекул и соответствующие ссылки на источники представлены в таблице.

Таблица. Потенциально маркерные молекулы микроРНК

Table. Potential-marker miRNAs

микроРНК miRNAs	Ссылки References	Уровень экспрессии ХГТ-РП / РП* Expression-level CHT-RP / RP	p
16-5p	[11]	2,42 / 1,28	0,03
26b-5p	[12]	1,00 / 0,72	0,2
141-3p	[13]	4,28 / 1,49	0,01
143-3p	[14, 15]	51,33 / 18,66	0,004
145-5p	[16]	32,44 / 16,82	0,01
200b-3p	[17]	7,21 / 2,45	0,002
205-5p	[18]	5,39 / 1,81	0,01
375-3p	[13, 19]	6,93 / 2,07	0,001
451a-5p	[20]	7,65 / 1,88	0,4
27a-3p	[20]	11,79 / 5,02	0,001
106b-5p	[20]	0,14 / 0,53	0,02
200c-3p	[18]	1,00 / 0,28	0,003

Примечание. * — представлены среднеарифметические нормализованных значений уровней экспрессии маркерных молекул для сравниваемых групп ХГТ-РП и РП

Note. * — arithmetic mean of the normalized values of expression-levels of marker molecules for compared CHT-RP and RP groups are presented

Анализ экспрессии потенциально маркерных микроРНК. Для оценки (валидации) дифференциальной экспрессии 12 выбранных микроРНК в 56 образцах операционного материала была использована технология двустороннего праймирования обратной транскрипции с последующей ПЦР с двумя микроРНК-специфичными праймерами (рис. 1; этап 2). В этом случае анализ 12 молекул был проведён для каждого образца, результаты нормализованы, произведён расчёт средних значений для сравниваемых групп (табл.). С помощью Mann-Whitney U test установлено, что ожидаемые различия экспрессии микроРНК между исследуемыми группами пациентов наблюдались для всех 12 молекул, но эти различия имели разную степень статистической значимости (табл. 1).

На рисунке 2 представлены результаты сопоставления показателей относительной (нормализованной) экспрессии молекул, с наибольшей разницей между сравниваемыми группами. Так, в большинстве случаев в клетках РПЖ пациентов группы ХГТ-РП наблюдалось повышенная экспрессия анализируемых молекул, включая miR-200c, miR-143, miR-375, miR-200b, miR-27a по сравнению с контрольной группой (РП). Лишь для одной молекулы (miR-106b) было выявлено статистически значимое снижение экспрессии в группе ХГТ-РП. Так как режим нео-адиювантной терапии пациентов экспериментальной группы включал два препарата (доцетаксел и дегареликс), полученные результаты не позволяют сделать вывод о том, какой именно препарат послужил триггером изменения экспрессии молекул микроРНК. Но представленные данные указывают на очевидное влияние, которое оказывает использованное сочетание препаратов на экспрессию ряда молекул микроРНК в клетках РПЖ.

Анализ влияния паклитаксела на экспрессию микроРНК в клетках РПЖ in vitro. Исследованная схема ХГТ [6] предполагала сочетание двух препаратов различного механизма действия. Доцетаксел действовал непосредственно на клетки опухоли, изменяя динамику деполимеризации микротрубочек и блокируя процесс митоза [21]. Дегареликс, селективный антагонист гонадотропин-релизинг гормона, конкурентно связывал гипофизарные рецепторы, снижал секрецию гонадотропных гормонов гипофизом и, как следствие, тестостерона — гонадами [22]. Таким образом,

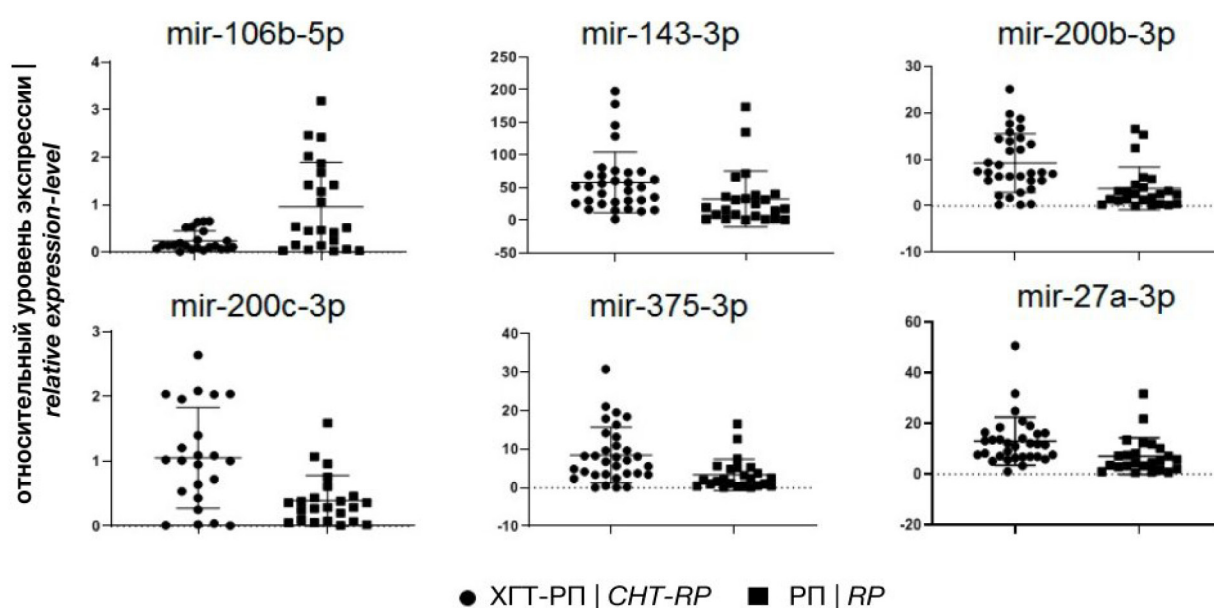


Рисунок 2. Относительная экспрессия потенциально маркерных молекул микроРНК в клетках РПЖ пациентов двух групп: нео-адьювантной химиогормональной терапии + радикальной простатэктомии (ХГТ-РП) и радикальной простатэктомии (РП)
Figure 2. Relative expression-level of potential-marker miRNAs in PCa cells of patients from two groups: neo-adjuvant chemohormonal therapy + radical prostatectomy (CHT-RP) and radical prostatectomy (RP)

действие дегареликса определялось преимущественно снижением стимулирующего влияния тестостерона на клетки опухоли, и возможные изменения экспрессии клеточных микроРНК могли быть результатом этого эффекта. Условия *in vitro* эксперимента позволяют дифференцировать цитостатические эффекты таксанов и дефицита тестостерона. В рамках данного исследования стояла задача оценить, какие из наблюдаемых в условиях *in vivo* изменений экспрессии микроРНК опосредованы действием таксанов. Для этого были использованы три линии клеток РПЖ:

PC-3 и DU145 (андроген-зависимые) и LNCap (андроген-независимые) клетки. Клеточные линии культивировались в среде, содержащей паклитаксел в разных концентрациях, что позволяло оценить зависимость наблюдаемых эффектов от дозы. После 48 часов инкубации был проведен анализ экспрессии маркерных молекул микроРНК. В двух случаях наблюдались изменения, которые имели доза-зависимый характер и воспроизводились в трех культурах клеток. Так, паклитаксел активировал экспрессию miR-106b, но угнетал экспрессию miR-200c (рис. 3).

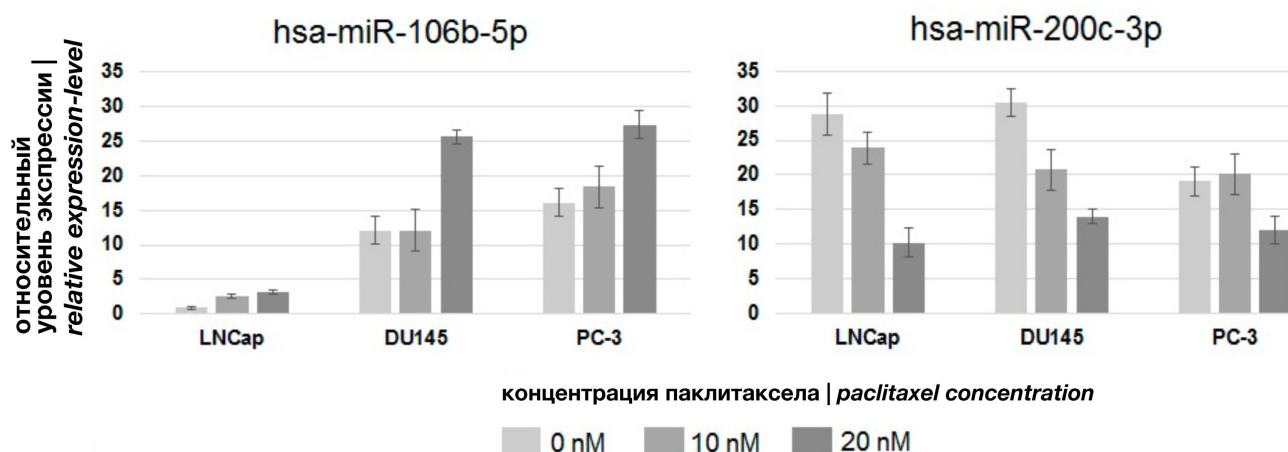


Рисунок 3. Эффект воздействия паклитаксела на экспрессию микроРНК клетками рака предстательной железы
Figure 3. Effect of paclitaxel on miRNAs expression in PCa cells

Зафиксированные изменения имели характер, аналогичный тому, что наблюдался в клетках РПЖ пациентов после проведения нео-адьювантной ХГТ. Таким образом, воздействие таксанов стимулирует экспрессионную активность miR-106b и угнетает экспрессионную активность miR-200c в клетках РПЖ в условиях *in vivo* и *in vitro*. Изменений экспрессионной активности других молекул микроРНК не наблюдалось, что позволяет предполагать, что изменение экспрессии этих молекул в клетках опухолей пациентов являлось результатом медикаментозной кастрации, а не результатом цитостатического действия доцетаксела.

Обсуждение

В рамках представленного исследования решалась задача поиска и изучения изменений экспрессии микроРНК клетками РПЖ, вызванных сочетанным воздействием доцетаксела и дерагеликса. Анализ материала опухолей пациентов, перенёсших нео-адьювантную ХГТ, позволил выявить статистически значимые изменения экспрессии (преимущественно активацию) ряда молекул микроРНК. Выбор молекул, включённых в детальное исследование (рис. 1; этап 2), был основан на предварительных результатах анализа 85 опухоль-ассициированных микроРНК в «РНК-пулах» образцов и данных литературы (рис. 1; этап 1). Поэтому велика вероятность того, что многие молекулы микроРНК, «ответившие» на воздействие ХГТ, остались за рамками исследования, а показанные изменения экспрессии 12 молекул являются лишь фрагментом изменений, вызванных ХГТ, в профиле экспрессии микроРНК клетками РПЖ. Тем не менее, статистически значимые сдвиги экспрессионной активности ряда молекул микроРНК подтверждают факт воздействия ХГТ на биологию клеток РПЖ. Эти результаты хорошо сочетаются с данными ранее проведённой оценки показателей клинической эффективности нео-адьювантной ХГТ.

Интересным феноменом является преимущественно стимулирующий эффект, который оказала ХГТ на экспрессию микроРНК: из 12 включённых в исследование молекул активация экспрессии наблюдалась в 11 случаях, а угнетение экспрессии в группе ХГТ-РП наблюдалось лишь для miR-106b. Но для подтверждения и корректной интерпретации этого наблюдения необходим

более «широкий» анализ, например, с использованием технологии секвенирования «нового поколения» (NGS, next generation sequencing).

Основным результатом заключительного *in vitro* этапа (рис. 1; этап 3) исследования явилось описание изменений экспрессии miR-106b и miR-200c в клетках РПЖ, индуцированных воздействием паклитаксела. Так, изменения экспрессии этих молекул в клетках РПЖ пациентов, получивших курс ХГТ, и в клетках трех линий (LNCap, PC-3, DU145) после воздействия паклитаксела, имели аналогичный характер. Это указывает на высокую вероятность участия miR-106b и miR-200c в реакции клеток РПЖ на воздействие таксанов. Интересно, что в недавнем обзоре исследований микроРНК в качестве терапевтических мишеней и маркеров РПЖ [23], итальянские авторы (N. Arrighetti и G.L. Beretta) также отметили разнонаправленный характер участия miR-106b и miR-200c в развитии РПЖ (рис. 4).

Так, «канцерогенный характер» miR-106b был показан в контексте развития различных онкологических заболеваний, включая гепатоцеллюлярную карциному [24], рак молочной железы [25] и РПЖ. Причём в последнем случае эффект miR-106b ассоциировался с регуляцией адгезивных характеристик [25] и метастатического потенциала клеток [26]. Можно предполагать, что противоопухолевый эффект таксанов при РПЖ выражен не только в непосредственном влиянии на динамику микротрубочек, но и ассоциирован с угнетением экспрессии miR-106b и снижением злокачественного потенциала клеток РПЖ.

В электронной библиотеке PubMed Национальных Американских Институтов Здоровья (NIH, National Institute of Health) содержится более 4000 научных статей, в которых отражена роль miR-200c в развитии РПЖ. Эти исследования описывают различные механизмы участия miR-200c в регуляции биологии клеток, но в большинстве случаев эта молекула рассматривается как «онкосуппрессор»: miRNA prostate guardian [27]. В этом контексте активация экспрессии miR-200c на фоне / в результате цитостатического действия таксанов представляется закономерным явлением.

В заключение имеет смысл отметить, что из 12 молекул, исследованных в рамках двух первых этапов работы, для десяти на-

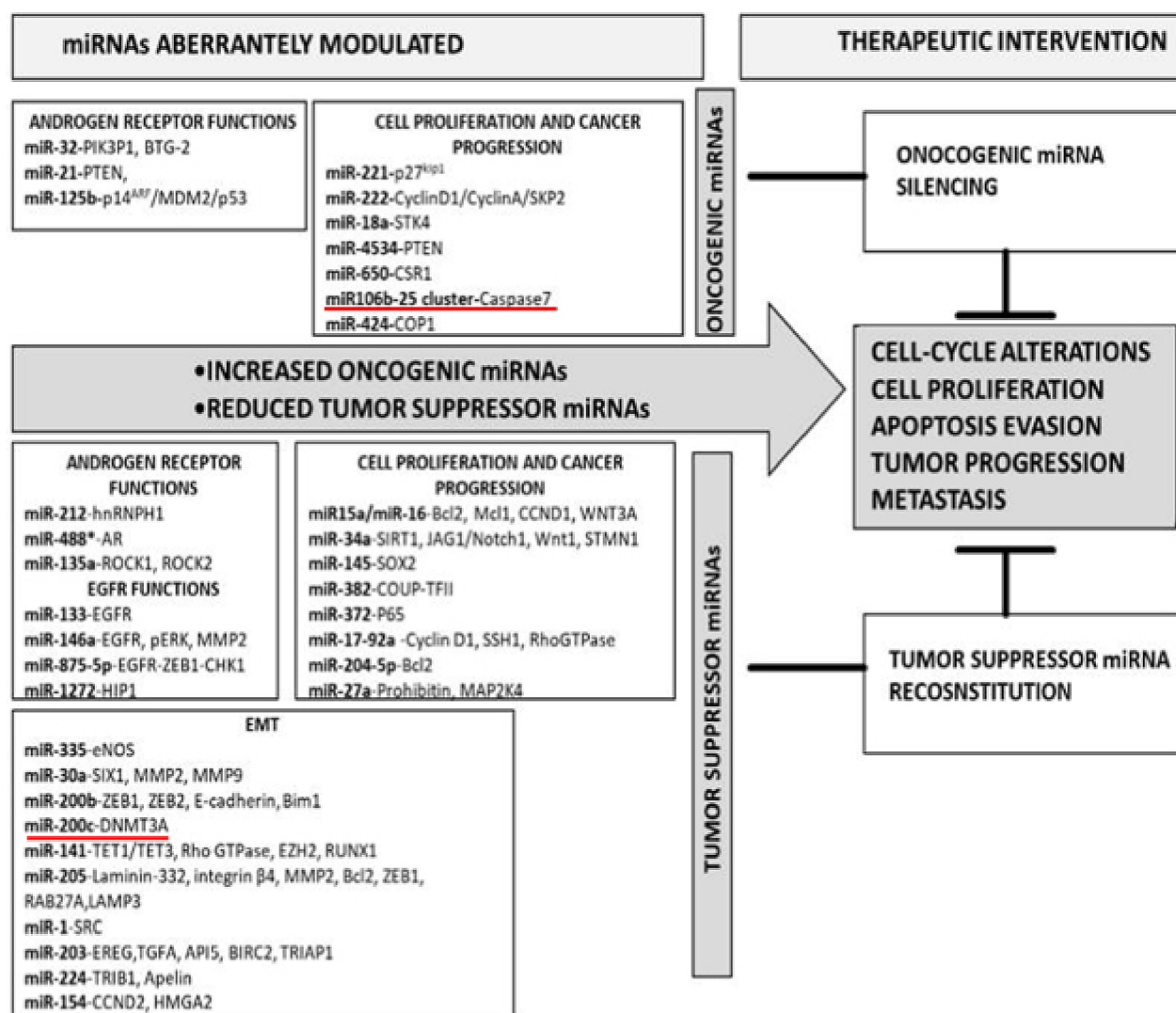


Рисунок 4. Схема участия в канцерогенезе и потенциал терапевтической модификации микроРНК в клетках рака предстательной железы (адаптировано из N. Arrighetti и G.L. Beretta [23])
Figure 4. Scheme of involvement in carcinogenesis and potential for therapeutic modification of miRNAs in PCa cells (adapted from N. Arrighetti and G.L. Beretta [23])

блюдалось отсутствие эффекта паклитаксела в условиях *in vitro* эксперимента. Поэтому можно предполагать, что причиной изменения экспрессии этих десяти молекул в клетках РПЖ пациентов послужила медикаментозная кастрация. Таким образом, в контексте как минимум 12 исследуемых молекул эффект снижения стимулирующего влияния тестостерона представляется более выраженным по сравнению с эффектом доцетаксела. Известно, что дегареликс оказывает непосредственное воздействие на клетки РПЖ [28]. Это воздействие затрагивает механизмы регуляции пролиферации, клеточной адгезии и программированной клеточной гибели, и может служить объяснением более значимого эффекта дегаре-

ликса (чем доцетаксела) на экспрессионный статус микроРНК клеток РПЖ, наблюдавшийся в рамках данной работы. Для более детального исследования этого феномена необходимо проведение дополнительных *in vitro* исследований и оценки изолированного воздействия дегареликса на линии клеток РПЖ.

Заключение

Научный поиск возможностей и разработка эффективных и мульти-модальных методов терапии пациентов с раком предстательной железы высокого риска является нерешённой задачей. Эта группа пациентов требует активной терапевтической тактики, которая может быть реализована

либо путём эффективного сочетания существующих методов (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия, лучевая терапия, хирургия), либо путём разработки и внедрения новых методов.

МикроРНК — эндогенные регуляторы многих клеточных процессов, эти молекулы активно участвуют в неопластической трансформации клеток и в реакции клеток рака предстательной железы на любые терапевтические воздействия [29]. Терапевтическая модификация состава

микроРНК в клетках опухоли является перспективной стратегией повышения эффективности стандартных методов терапии, как это, например, было доказано для сочетания miR-124 и паклитаксела [30]. Поэтому исследование участия этих молекул в формировании ответа на терапию рака предстательной железы высокого риска может создать основание для разработки инновационных лечебных технологий, особенно актуальных для этой группы пациентов.

Список литературы | References

- 1 Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шохзадова А.О. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. ISBN 978-5-85502-268-1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shokhzadov A.O., eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the FSBI «National medical research radiological centre» of the Ministry of Health of Russia; 2021. ISBN 978-5-85502-268-1. (In Russ.)
[URL: https://glavonco.ru/cancer_register/](https://glavonco.ru/cancer_register/)
- 2 Cimadamore A, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Massari F, Santoni M, Scarpelli M, Cheng L, Montironi R. Prostate Cancer in 2021: Novelty in Prognostic and Therapeutic Biomarker Evaluation. *Cancers (Basel)*. 2021;13(14):3471. <https://doi.org/10.3390/cancers13143471>
- 3 Parry MG, Cowling TE, Sujenthiran A, Nossiter J, Berry B, Cathcart P, Aggarwal A, Payne H, van der Meulen J, Clarke NW, Gnanapragasam VJ. Risk stratification for prostate cancer management: value of the Cambridge Prognostic Group classification for assessing treatment allocation. *BMC Med*. 2020;18(1):114. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01588-9>
- 4 Srivatsa N, Nagaraja H, Shweta S, Raghunath SK. Radical Prostatectomy for Locally Advanced Prostate Cancers-Review of Literature. *Indian J Surg Oncol*. 2017;8(2):175-180. <https://doi.org/10.1007/s13193-016-0599-9>
- 5 Mikkilineni N, Hyams ES. Neoadjuvant therapies for surgical management of high-risk, localized prostate cancer. *Transl Cancer Res*. 2018;7(S6):S662-S675. <https://doi.org/10.21037/tcr.2018.05.36>
- 6 Беркут М.В., Артемьева А.С., Рева С.А., Толмачев С.С., Петров С.Б., Носов А.К. Онкологические результаты неoadъювантной химиогормональной терапии у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска. *Онкоурология*. 2020;16(1):54-63. Berkut M.V., Artemjeva A.S., Reva S.A., Tolmachev S.S., Petrov S.B., Nosov A.K. Oncological results of neoadjuvant chemohormonal therapy in patients with high and very high-risk prostate cancer. *Cancer Urology*. 2020;16(1):54-63. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-1-54-63>
- 7 Cui SY, Wang R, Chen LB. MicroRNAs: key players of taxane resistance and their therapeutic potential in human cancers. *J Cell Mol Med*. 2013;17(10):1207-17. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12131>
- 8 Kopczyńska E. Role of microRNAs in the resistance of prostate cancer to docetaxel and paclitaxel. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(6):423-7. <https://doi.org/10.5114/wo.2015.56648>
- 9 Samli H, Samli M, Vatansever B, Ardicli S, Aztopal N, Dincel D, Sahin A, Balci F. Paclitaxel resistance and the role of miRNAs in prostate cancer cell lines. *World J Urol*. 2019;37(6):1117-1126. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2501-6>
- 10 Gao Q, Zheng J. microRNA-323 upregulation promotes prostate cancer growth and docetaxel resistance by repressing p73. *Biomed Pharmacother*. 2018;97:528-534. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.040>
- 11 Huang Y, Chen G, Wang Y, He R, Du J, Jiao X, Tai Q. Inhibition of microRNA-16 facilitates the paclitaxel resistance by targeting IKBKB via NF-κB signaling pathway in hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;503(2):1035-1041. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.06.113>
- 12 Zhao B, Zhang J, Chen X, Xu H, Huang B. Mir-26b inhibits growth and resistance to paclitaxel chemotherapy by silencing the CDC6 gene in gastric cancer. *Arch Med Sci*. 2019;15(2):498-503. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.73315>
- 13 Zedan AH, Osther PJS, Assenhardt J, Madsen JS, Hansen TF. Circulating miR-141 and miR-375 are associated with treatment outcome in metastatic castration resistant prostate cancer. *Sci Rep*. 2020;10(1):227. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57101-7>
- 14 Xu B, Niu X, Zhang X, Tao J, Wu D, Wang Z, Li P, Zhang W, Wu H, Feng N, Wang Z, Hua L, Wang X. miR-143 decreases prostate cancer cells proliferation and migration and enhances their sensitivity to docetaxel through suppression of KRAS. *Mol Cell Biochem*. 2011;350(1-2):207-13. <https://doi.org/10.1007/s11010-010-0700-6>
- 15 Fei BY, Wang XY, Fang XD. MicroRNA-143 replenishment re-sensitizes colorectal cancer cells harboring mutant, but not wild-type, KRAS to paclitaxel treatment. *Tumour Biol*. 2016;37(5):5829-35. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4354-6>
- 16 Guan X, Guan Y. miR-145-5p attenuates paclitaxel resistance and suppresses the progression in drug-resistant breast cancer cell lines. *Neoplasma*. 2020;67(5):972-981. https://doi.org/10.4149/neo_2020_190622N536
- 17 Yu J, Lu Y, Cui D, Li E, Zhu Y, Zhao Y, Zhao F, Xia S. miR-200b suppresses cell proliferation, migration and enhances

- chemosensitivity in prostate cancer by regulating Bmi-1. *Oncol Rep.* 2014;31(2):910-8.
<https://doi.org/10.3892/or.2013.2897>
- 18 Puhr M, Hofer J, Schäfer G, Erb HH, Oh SJ, Klocker H, Heidegger I, Neuwirt H, Culig Z. Epithelial-to-mesenchymal transition leads to docetaxel resistance in prostate cancer and is mediated by reduced expression of miR-200c and miR-205. *Am J Pathol.* 2012;181(6):2188-201.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.08.011>
- 19 Wang Y, Lieberman R, Pan J, Zhang Q, Du M, Zhang P, Nevalainen M, Kohli M, Shenoy NK, Meng H, You M, Wang L. miR-375 induces docetaxel resistance in prostate cancer by targeting SEC23A and YAP1. *Mol Cancer.* 2016;15(1):70.
<https://doi.org/10.1186/s12943-016-0556-9>
- 20 Wang W, Zhang L, Wang Y, Ding Y, Chen T, Wang Y, Wang H, Li Y, Duan K, Chen S, Yang Q, Chen C. Involvement of miR-451 in resistance to paclitaxel by regulating YWHAZ in breast cancer. *Cell Death Dis.* 2017;8(10):e3071.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2017.460>
- 21 Karahalil B, Yardim-Akaydin S, Nacak Baytas S. An overview of microtubule targeting agents for cancer therapy. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2019;70(3):160-172.
<https://doi.org/10.2478/aiht-2019-70-3258>
- 22 Doehn C, Sommerauer M, Jocham D. Degarelix and its therapeutic potential in the treatment of prostate cancer. *Clin Interv Aging.* 2009;4():215-23.
<https://doi.org/10.2147/cia.s3503>
- 23 Arrighetti N, Beretta GL. miRNAs as Therapeutic Tools and Biomarkers for Prostate Cancer. *Pharmaceutics.* 2021;13(3):380.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030380>
- 24 Shi DM, Bian XY, Qin CD, Wu WZ. miR-106b-5p promotes stem cell-like properties of hepatocellular carcinoma cells by targeting PTEN via PI3K/Akt pathway. *Onco Targets Ther.* 2018;11:571-585.
<https://doi.org/10.2147/OTT.S152611>
- 25 Wang Z, Li TE, Chen M, Pan JJ, Shen KW. miR-106b-5p contributes to the lung metastasis of breast cancer via targeting CNN1 and regulating Rho/ROCK1 pathway. *Aging (Albany NY).* 2020;12(2):1867-1887.
<https://doi.org/10.18632/aging.102719>
- 26 Yin W, Chen J, Wang G, Zhang D. MicroRNA-106b functions as an oncogene and regulates tumor viability and metastasis by targeting LARP4B in prostate cancer. *Mol Med Rep.* 2019;20(2):951-958.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10343>
- 27 Andl T, Ganapathy K, Bossan A, Chakrabarti R. MicroRNAs as Guardians of the Prostate: Those Who Stand before Cancer. What Do We Really Know about the Role of microRNAs in Prostate Biology? *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4796.
<https://doi.org/10.3390/ijms21134796>
- 28 Sakai M, Martinez-Arguelles DB, Patterson NH, Chaurand P, Papadopoulos V. In search of the molecular mechanisms mediating the inhibitory effect of the GnRH antagonist degarelix on human prostate cell growth. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120670.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120670>
- 29 Doldi V, El Bezawy R, Zaffaroni N. MicroRNAs as Epigenetic Determinants of Treatment Response and Potential Therapeutic Targets in Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(10):2380.
<https://doi.org/10.3390/cancers13102380>
- 30 Chen C, Shen M, Liao H, Guo Q, Fu H, Yu J, Duan Y. A paclitaxel and microRNA-124 co-loaded stepped cleavable nanosystem against triple negative breast cancer. *J Nanobiotechnology.* 2021;19(1):55.
<https://doi.org/10.1186/s12951-021-00800-z>

Сведения об авторах | Information about the authors

Даниил Сергеевич Плевако — аспирант, лаборант-исследователь научной лаборатории субклеточных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия

Daniil S. Plevako — Postgrad. Student; Research Laboratory Assistant, Laboratory of Subcellular Technologies, Petrov National Medical Research Center of Oncology St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5657-130X>
plevako.daniil@yandex.ru

Маргарита Сергеевна Князева — младший научный сотрудник научной лаборатории субклеточных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия

Margarita S. Knyazeva — Junior Researcher, Laboratory of Subcellular Technologies, Petrov National Medical Research Center of Oncology St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2079-5061>
margo9793@gmail.com

Елена Игоревна Сидина — младший научный сотрудник научной лаборатории субклеточных технологий с группой онкоэндокринологии ФГБУ «НМИЦ онко-

гии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия

Elena I. Sidina — Junior Researcher, Laboratory of Subcellular Technologies with the Endocrine Oncology Unit, Petrov National Medical Research Center of Oncology St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4174-2839>
sidina@mail.ru

Мария Владимировна Беркут — кандидат медицинских наук; врач отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия

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

Сергей Александрович Рева — кандидат медицинских наук; научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий онкологическим отделением №6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия

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

Толмачев Станислав Сергеевич — врач патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
Stanislav S. Tolmachev — M.D.; Pathologist, Pathology Division, Petrov National Medical Research Center of Oncology
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6542-2074>
stas@tolmachyov.me

Анна Сергеевна Артемьева — кандидат медицинских наук; руководитель научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
Anna S. Artemyeva — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Research Laboratory of Tumor Morphology, Petrov National Medical Research Center of Oncology
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>
oinochoya@mail.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

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>
naku-ro@yandex.ru

Анастасия Валерьевна Малек — доктор медицинских наук; заведующая научной лабораторией субклеточных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия

Anastasia V. Malek — M.D., Dr.Sc.(Med); Head, Laboratory of Subcellular Technologies with Endocrine Oncology Unit, Petrov National Medical Research Center of Oncology
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5334-7292>
anastasia@malek.com.ru



Разработка нового поколения синтетических имплантов для хирургической коррекции пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи

© Дмитрий Д. Шкарупа^{1,2}, Рустам А. Шахалиев¹, Андрей С. Шульгин¹,
Татьяна С. Филипенко², Никита Д. Кубин¹, Денис А. Сучков¹,
Ольга А. Шкарупа³

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 ООО «Линтекс»

190020, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Лифляндская, д.6, лит. К

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России

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

Аннотация

Введение. С проблемой стрессового недержания мочи (СНМ) и пролапса тазовых органов (ПТО) сталкивается до 50,0% рожавших женщин. Одним из самых распространённых и патогенетически обоснованных методов хирургической коррекции выраженных форм данных патологий является протезирующая реконструкция тазового дна, подразумевающая применение хирургических сеток из монофиламентного полипропилена вагинальным или лапароскопическим доступом. Однако этот подход сопряжен со специфическими проблемами, в первую очередь, такими как эрозии слизистой и тазовая боль. Это послужило триггером к разработке новых материалов, снижающих вероятность возникновения подобных побочных явлений.

Цель исследования. Разработать синтетические импланты нового поколения для хирургической коррекции пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи.

Материалы и методы. Основные этапы разработки: 1. проектирование экспериментального образца синтетического импланта (оценка базовых и физико-механических свойств). 2. испытания полученного экспериментального образца *in vitro*.

Результаты. Разработана биорезорбируемая система доставки полипропиленовых лигатур и изготовлена в 2 вариантах: для коррекции ПТО (сетчатая лента шириной 13 – 15 мм) и для коррекции СНМ (сетчатая лента шириной 10 – 11 мм).

Заключение. На основании результатов проведённых испытаний *in vitro* можно заключить, что представленная разработка способна обеспечить физиологичную продольную (аксиальную) поддержку необходимых отделов тазового дна и снизить риск возникновения послеоперационных осложнений. Требуется дальнейшие исследования *in vivo* для оценки реакции живой ткани на имплантацию данного типа синтетических имплантов.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов; стрессовое недержание мочи; сетчатый имплант

Аббревиатуры: пролапс тазовых органов (ПТО); стрессовое недержание мочи (СНМ)

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке ООО «Линтекс» (г. Санкт-Петербург, РФ). **Раскрытие конфликта интересов.** Д.Д. Шкарупа — заместитель директора по инновациям ООО «Линтекс». **Вклад авторов:** Д.Д. Шкарупа — концепция исследования, научное руководство, научная редакция текста и итоговое утверждение рукописи; Р.А. Шахалиев — обзор литературы, анализ и интерпретация данных, написание и редакция текста рукописи; А.С. Шульгин — концепция исследования, критический обзор, научное руководство; Т.С. Филипенко — концепция исследования, разработка дизайна исследования, сбор данных, написание и редакция текста; Н.Д. Кубин — критический обзор, научное редактирование; Д.А. Сучков — написание и редакция текста рукописи; О.А. Шкарупа — сбор данных.

✉ **Корреспондирующий автор:** Рустам Алигиметович Шахалиев; e-mail: rustam.shahaliyev@gmail.com

Поступила в редакцию: 26.08.2022. **Принята к публикации:** 11.10.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Шкарупа Д.Д., Шахалиев Р.А., Шульгин А.С., Филипенко Т.С., Кубин Н.Д., Сучков Д.А., Шкарупа О.А. Разработка нового поколения синтетических имплантов для хирургической коррекции пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи. *Вестник урологии*. 2022;10(4):109-119. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-109-119.

New-generation synthetic implants for the surgical correction of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: design and testing

© Dmitry D. Shkarupa^{1,2}, Rustam A. Shakhaliyev¹, Andrey S. Shulgin¹,
Tatiana S. Filipenko², Nikita D. Kubin¹, Denis A. Suchkov¹, Olga A. Shkarupa³

¹ St. Petersburg State University – Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies
154 Fontanka River Emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

² «Lintex», LLC
6-K Liflandskaya St., Saint-Petersburg, 190020, Russian Federation

³ Kirov Military Medical Academy
6 Acad. Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

Abstract

Introduction. Up to 50.0% of postpartum women experience stress urinary incontinence (SUI) and pelvic organ prolapse (POP). One of the most common and pathogenetically substantiated methods for surgical correction of severe SUI and POP is prosthetic reconstruction of the pelvic floor, involves the use of monofilament polypropylene surgical meshes through vaginal or laparoscopic access. However, this way is associated with specific problems, i.e., primarily mucosal erosions, and pelvic pain. This has served as a trigger for the development of new materials that reduce the likelihood of such side effects.

Objective. To develop the new-generation synthetic implants for surgical correction of stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse.

Materials and methods. The main development stages: 1. design of an experimental sample of a synthetic implant (evaluation of basic, physical and mechanical properties). 2. test of an experimental sample obtained in vitro.

Results. A bioresorbable polypropylene ligature delivery system was developed and manufactured in two variants: for the POP correction (mesh tape with a width of 13 – 15 mm) and for the SUI correction (mesh tape with a width of 10 – 11 mm).

Conclusion. Based on the results of the in vitro tests, we can conclude that the synthetic implants developed are able to provide physiological longitudinal (axial) support of the necessary pelvic floor sections and reduce the risk of postoperative complications. Further in vivo studies are required to assess the response of living tissue to the implantation of this type of synthetic implants.

Keywords: pelvic organ prolapse; stress urinary incontinence; mesh

Abbreviations: pelvic organ prolapse (POP); stress urinary incontinence (SUI)

Financing. The study was supported by «Lintex», LLC (St. Petersburg, Russian Federation). **Conflict of interest disclosure.** Dmitry D. Shkarupa — deputy director for innovations of «Lintex», LLC. **Authors' contribution:** D.D. Shkarupa — study concept, supervision, editing and final approval; R.A. Shakhaliyev — drafting and editing the manuscript, literature review, data analysis and interpretation; A.S. Shulgin — study concept, critical review, supervision; T.S. Filipenko — study concept, study design development, data acquisition, drafting and editing the manuscript; N.D. Kubin — critical review, scientific editing; D.A. Suchkov — drafting and editing the manuscript; O.A. Shkarupa — data acquisition.

✉ **Corresponding author:** Rustam Aligismetovich Shakhaliyev; e-mail: rustam.shahaliyev@gmail.com

For citation: Shkarupa D.D., Shakhaliyev R.A., Shulgin A.S., Filipenko T.S., Kubin N.D., Suchkov D.A., Shkarupa O.A. New-generation synthetic implants for the surgical correction of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: design and testing. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):109-119. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-109-119.

Введение

Согласно консенсусу Международной урогинекологической ассоциации (International Urogynecological Association, IUGA) и Международного общества по удержанию (International Continence Society, ICS), пролапс тазовых органов (ПТО) определяется как опущение стенок влагалища (передней и / или задней), матки (шейки матки) или купола культи влагалища после гистерэктомии. Стрессовое недержание мочи

(СНМ) определяется как жалоба на непроизвольную потерю мочи при усилии или физической нагрузке (например, при занятиях спортом), а также при чихании или кашле [1]. ПТО наблюдается у $\leq 50\%$ рожавших женщин, у 3 – 6% из них имеются жалобы [2]. Распространённость СНМ составляет 10 – 40% у женщин [3], и приблизительно 20% женщин в течение жизни потребуются хирургическое вмешательство по поводу ПТО или СНМ [4]. Важным патогенетическим

фактором в развитии ПТО и СНМ является дефект связок и фасций тазового дна, на замещение которых направлено оперативное лечение [5, 6]. Одним из самых распространённых методов хирургической коррекции ПТО является установка синтетического импланта [7]. Ввиду лавинообразного роста числа имплантируемых материалов при коррекции ПТО, которые далеко не всегда применялись по показаниям и корректно, выросло число публикаций об осложнениях данного вида хирургии, что негативно повлияло на репутацию сетчатых имплантов. В итоге это привело к запретам, которые прямо или косвенно ограничили доступ пациентов к наиболее изученным технологиям с доказанной эффективностью [8]. В свою очередь имплантация синтетического субуретрального слинга является «золотым стандартом» в хирургическом лечении СНМ [9].

Наиболее распространённым синтетическим материалом для производства сетчатых эндопротезов для коррекции ПТО и СНМ является полипропилен [7, 9]. Применение нерассасывающихся сетчатых эндопротезов характеризуется рядом специфических «имплант-ассоциированных» осложнений, таких как эрозия слизистой влагалища и хроническая тазовая боль [10, 11, 12]. Согласно исследованиям, риск вышеописанных осложнений выше у пациентов после имплантации сетки по поводу ПТО, нежели у пациентов после имплантации субуретрального слинга по поводу СНМ ввиду большего количества имплантируемого нерассасывающегося материала [12, 13]. Результаты исследований показывают, что возникновение экстррузии сетчатых имплантов связано и со свойствами самих имплантатов, так как наличие инородного тела способствуют развитию местной воспалительной реакции и провоцируют образование дефектов слизистой влагалища [14, 15].

Широкое распространение на территории нашей страны получили трансвагинальные методики реконструктивных операций на тазовом дне у женщин с помощью так называемых «мини-сеток», которые позволяют обеспечить адекватную фиксацию [16]. Объём используемого синтетического материала при такой методике коррекции ПТО минимален, что на порядок снижает число специфических

осложнений, но полностью не исключает такую вероятность. Альтернативой сетчатым имплантам является использование лигатурной фиксации. Самой распространённой методикой лигатурной фиксации является крестцово-остистая вагино / гистеропексия. Суть методики заключается в диссекции тканей в зоне крестцово-остистой связки и фиксации к ней апекса влагалища путём прошивания лигатурами (как правило, нерассасывающимися). Бесспорным преимуществом данной методики является отсутствие имплантируемого сетчатого материала, что исключает имплант-ассоциированные осложнения. Недостатки крестцово-остистой лигатурной фиксации — техническая сложность выполнения (ввиду необходимости широкой диссекции в области крестцово-остистой связки, прошивании последней в ограниченном пространстве), выраженное смещение нормальной оси влагалища, что может приводить к диспареунии и хронической тазовой боли. Также отмечается более низкая эффективность данной методики в сравнении с протезирующими методиками. Таким образом, существует очевидная необходимость разработки импланта, который объединял бы в себе все преимущества как лигатурной фиксации, так и методик с использованием сетчатых эндопротезов.

Цель исследования: разработать новое поколение синтетических имплантов для хирургической коррекции пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи.

Материалы и методы

Концептуальной идеей создания инновационного изделия было сохранение привычного форм-фактора сетчатого импланта на момент имплантации (для минимальной диссекции тканей при установке и отсутствия необходимости в дополнительной фиксации), но при этом кардинальное уменьшение объёма перманентного синтетического материала в отдалённом послеоперационном периоде. Сетчатая структура эндопротеза позволяет упростить и стандартизовать процесс имплантации и регулировки натяжения в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде. В свою очередь после процесса резорбции рассасывающегося

компонента несоединённые между собой нерассасывающиеся лигатуры значительно снижают вероятность эрозии и при необходимости легко удаляются из окружающих тканей. Разработка и технические исследования проводились на базе научно-производственной лаборатории компании ООО «Линтекс» (г. Санкт-Петербург, РФ). Основные этапы разработки включали проектирование экспериментального образца синтетического импланта и испытания полученного экспериментального образца *in vitro*.

Проектирование экспериментального образца синтетического импланта (оценка базовых и физико-механических свойств). При изготовлении экспериментальных образцов с учётом технологических особенностей производства в качестве нерассасывающейся составляющей выбраны полипропиленовые мононити диаметром 0,07 мм. Проверку прочности проводили на универсальной электро-механической испытательной машине INSTRON серии 5900 («Instron», «Illinois Tool Works» Inc., Glenview, IL, USA). Заданное число мононитей и импланты располагались в зажимах разрывной машины на одинаковом расстоянии друг от друга. Зажимная длина составляла 100 мм, ширина — 15 мм (рис. 1).

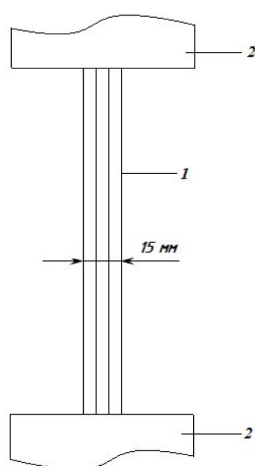


Рисунок 1. Схема расположения мононитей при испытаниях на прочность: 1 — мононити в количестве n ; 2 — зажимы разрывной машины
Figure 1. Scheme of monofilament arrangement during strength tests: 1 — monofilament in number n ; 2 — tensile machine clamps

Используемое сырьё: мононити полидиоксаноновые — рассасывающаяся часть,

срок полной деструкции — 180 – 210 суток; мононить полипропиленовая — нерассасывающаяся часть, лигатура.

Испытания полученного экспериментального образца *in vitro*. Образцы изготовлены на основывязальной машине в виде сетчатой лены шириной 10 – 15 мм, число нерассасывающихся полипропиленовых мононитей, введённых в структуру, равно 6. Образцы прошли следующие технологические стадии производства: термофиксацию, предстерилизационную очистку, стерилизацию оксидом этилена, сушку в сушильном шкафу; упакованы во внутренний пакет из ламинированной фольги и внешний полимерно-бумажный пакет. Образцы для испытаний представлены в виде отрезков по 10 см. Воздействие биологических жидкостей (фосфатный буферный раствор) оценивалось на следующих отрезках времени: 14, 30, 60, 90, 120 и 210 суток. Проверку устойчивости к воздействию биологических жидкостей проводили по МУ 25.1-001-86, используя в качестве модельной среды фосфатный буферный раствор pH 7,4. Фосфатный буферный раствор pH 7,4 (ГОСТ Р ИСО 13781) готовили из 18,2 объёмных частей раствора А и 81,8 объёмных частей раствора Б. Раствор А: 1/15 молярный раствор калия фосфорнокислого однозамещенного, приготовленного путём растворения навески 9,078 г KH_2PO_4 (ГОСТ 4198) в 1 л дистиллированной воды (ГОСТ 6709). Раствор Б: 1/15 молярный раствор натрия фосфорнокислого двузамещенного 2-водного, приготовленного путём растворения навески 11,876 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (ГОСТ 4172) в 1 л дистиллированной воды (ГОСТ 6709).

Испытания проводились следующим образом: пробы образцов высушивали в термощкафу при температуре $107 \pm 2^\circ\text{C}$ до постоянной массы. Массу пробы определяли с точностью до 0,001 г. Подготовленные пробы погружали полностью в ёмкость с модельным раствором (фосфатный буферный раствор pH $7,4 \pm 0,2$). Модуль ванны (соотношение объёма буферного раствора в миллилитрах к массе пробы в граммах) был не менее 30:1. Ёмкость с пробой помещали в термостат с температурой $37 \pm 2^\circ\text{C}$ и выдерживали в течение заданного времени. Затем определяли прочностные характеристики.

Далее проводили измерения массы пробы. Пробу, извлечённую из буферного раствора, высушивали при температуре $107 \pm 2^\circ\text{C}$ до постоянной массы и определяли её с точностью до 0,001 г. Изменение массы пробы X в процентах после экспозиции в модельной жидкости вычисляли по формуле:

$$X = \frac{(m - m_1)}{m} \times 100\% \quad \text{с.т.ф.}$$

* где, m — масса пробы до экспозиции в модельной среде, в граммах (г); m_1 — масса пробы после экспозиции в модельной среде, в граммах (г)

* i.e., m — sample mass before exposure to the model medium, in grams (g); m_1 — sample mass after exposure to the model medium, in grams (g)

Результаты

Описание экспериментального образца синтетического импланта. Система доставки лигатур была изготовлена в 2-х вариантах: для коррекции ПТО — сетчатая лента шириной 13 – 15 мм, для коррекции СНМ — сетчатая лента шириной 10 – 11 мм. Лента может быть оснащена мягкими или жёсткими петлями, а также нитями, проведёнными в горизонтальном или вертикальном направлениях. Петли и нити применяются для регулирования натяжения ленты при её имплантации (рис. 2, 3).

Физико-механические свойства полученных экспериментальных образцов. При

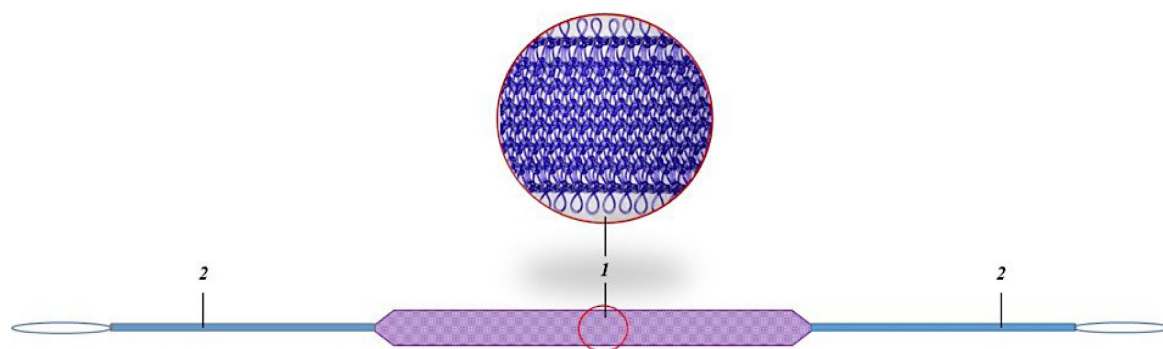


Рисунок 2. Схематичное изображение системы доставки лигатур с жёсткими петлями (для коррекции пролапса тазовых органов): 1 — имплантируемая часть в виде сетчатой частично рассасывающейся ленты; 2 — жёсткие петли

Figure 2. Schema of the rigid loops ligature delivery system (for the correction of pelvic organ prolapse): 1 — implantable part in the form of partially resorbable mesh tape; 2 — rigid loops

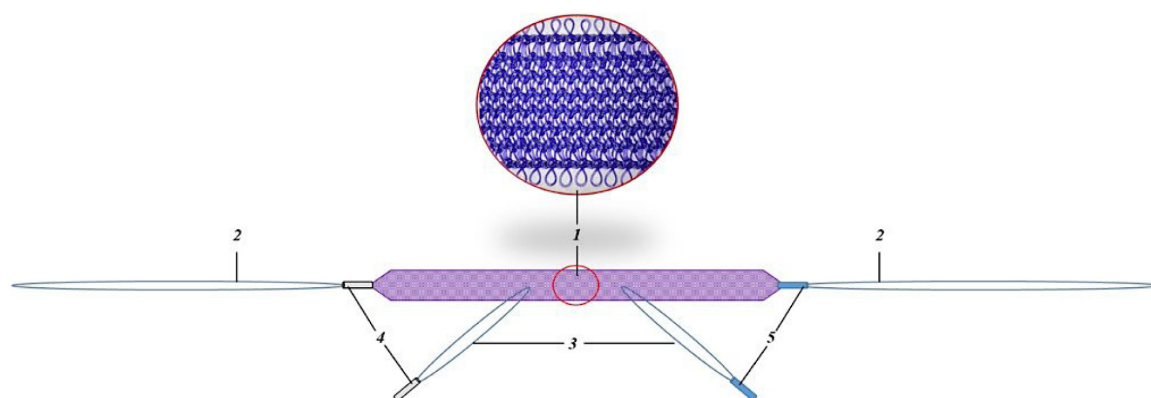


Рисунок 3. Схематичное изображение системы доставки лигатур с мягкими петлями (для коррекции стрессового недержания мочи): 1 — имплантируемая часть в виде сетчатой частично рассасывающейся ленты; 2 — мягкие петли; 3 — регулировочные нити; 4 и 5 — трубки, фиксирующие мягкие петли к имплантируемой части и расположенные на концах регулирующих нитей, выполненные в разном цвете для указания направления регулирования натяжения ленты

Figure 3. Schema of soft loops ligature delivery system (for the correction of stress urinary incontinence): 1 — implantable part in the form of a partially resorbable mesh tape; 2 — soft loops; 3 — adjusting threads; 4 and 5 — tubes securing the soft loops to the implantable part and located at the ends of the adjusting threads, made in different colors to indicate the direction of tape tension adjustment

длине имплантируемой (сетчатой) части системы 45 см, её масса составила 1,84 г. Количество рассасывающегося компонента (полидиоксанон) $\approx 97\%$ (1,78 г), нерассасывающегося компонента (полипропилен) $\approx 3\%$ (0,06 г) (рис. 4, табл. 1).

Таблица 1. Физико-механические свойства полученных экспериментальных образцов
Table 1. Physical and mechanical properties of the experimental samples obtained

Показатель Characteristic	Значение Value
Ширина, мм Width, mm	12 – 13
Поверхностная плотность, г/м ² Surface density, g/m ²	239 – 245
Разрывная нагрузка, Н Breaking load, N	81,2
Разрывное удлинение, % Breaking elongation, %	104
Объёмная пористость, % Volumetric porosity, %	82

Испытания in vitro. Интенсивная деструкция рассасывающихся полидиоксаноновых мононитей, существенно влияющая на прочность образца импланта, начиналась после 60 суток экспозиции (рис. 5 – 8, табл. 2).

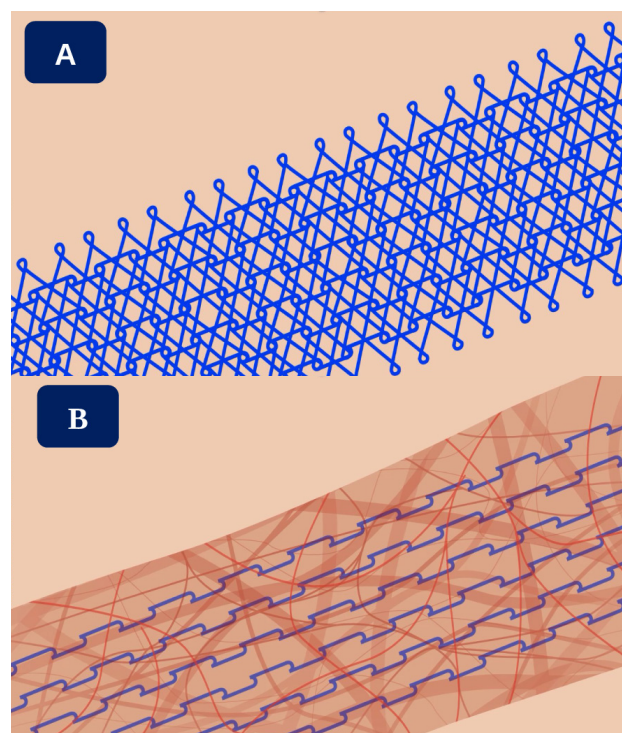


Рисунок 4. А — система доставки лигатур на момент имплантации; В — система доставки лигатур после деструкции рассасывающегося компонента
Figure 4. A — ligature delivery system at the time of implantation; B — ligature delivery system after disintegration of the resorbable component

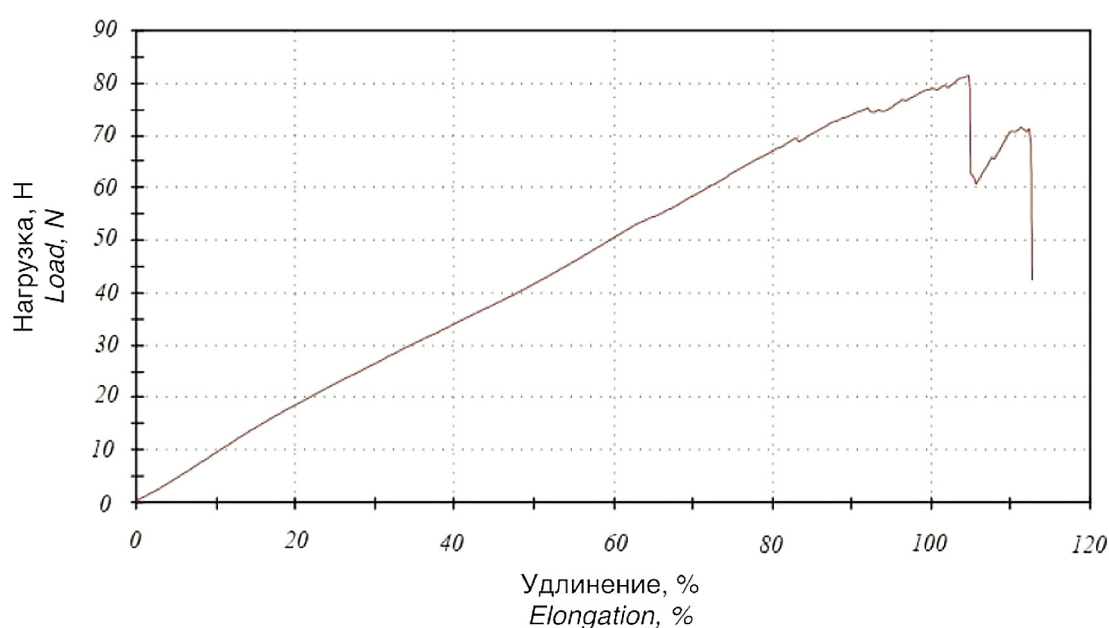


Рисунок 5. Прочность экспериментального образца, прошедшего предстерилизационную очистку и стерилизованного оксидом этилена
Figure 5. Strength of the experimental sample that underwent pre-sterilization cleaning and sterilized with ethylene oxide

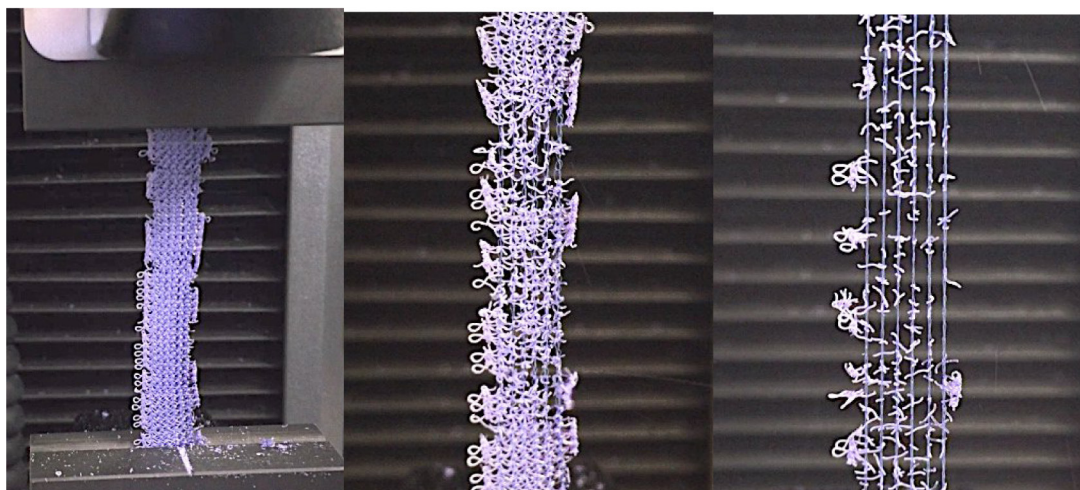


Рисунок 6. Образец в зажимах разрывной машины, срок экспозиции — 120 суток
Figure 6. Sample in tensile machine clamps, exposure time — 120 days

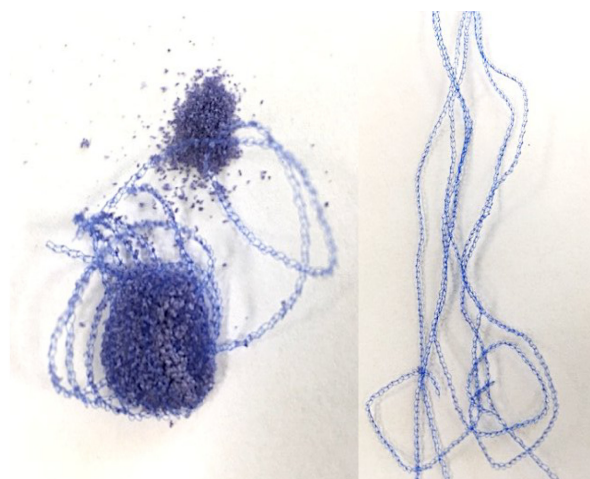


Рисунок 7. Образцы после 210 суток экспозиции
Figure 7. Samples after 210 exposure days

Таблица 2. Физико-механические свойства импланта на различных сроках экспозиции в буферном растворе

Table 2. Physical and mechanical properties of the implant at different exposure times to the buffer liquid

Срок экспозиции, сутки Exposure time, days	Показатель Characteristic				
	Масса образца, г Sample weight, g		Потеря массы, г (% от исходного) Weight loss, g (% of initial)	Разрывная нагрузка, Н Breaking load, N	Потеря прочности, Н (% от исходного) Loss of strength, N (% of initial)
	до экспозиции before exposure	после экспозиции after exposure			
0	0,354	–	–	80,1	–
14	0,372	0,348	0,024 (6)	76,6	3,5 (4)
30	0,371	0,341	0,030 (8)	56,3	23,8 (29)
60	0,375	0,331	0,044 (11)	53,9	26,2 (32)
90	0,372	0,323	0,049 (13)	21,3	58,8 (73)
120	0,370	0,268	0,102 (28)	16,7	63,4 (79)
210	0,358	0,014	0,344 (96)	16,5	63,6 (79)

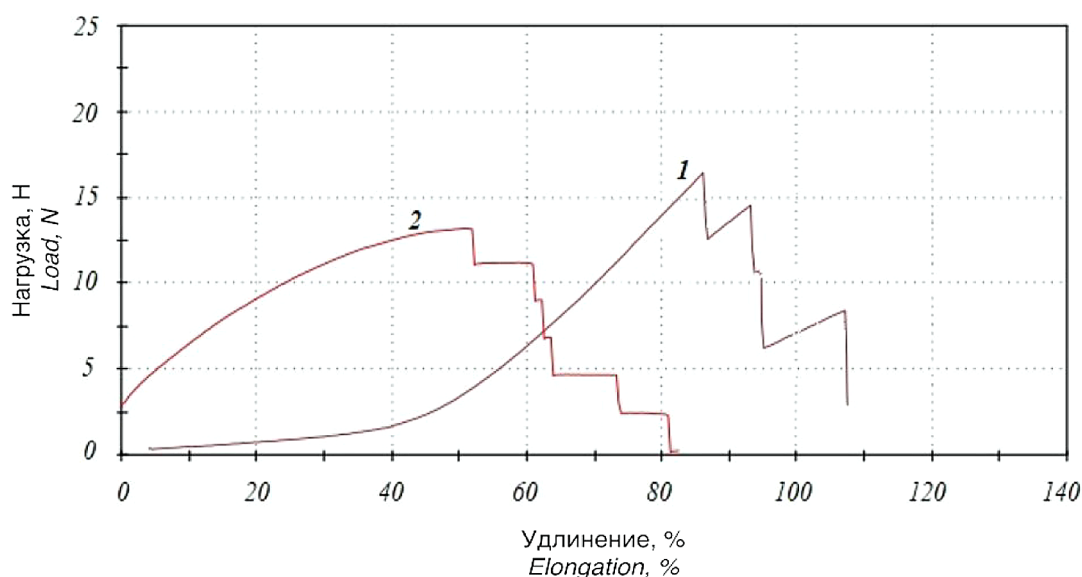


Рисунок 8. Прочность лигатур (6 штук) после деструкции рассасывающегося компонента при экспозиции образца 210 суток (1) в сравнении с прочностью такого же количества мононитей (2)

Figure 8. Strength of ligatures (6 pieces) after degradation of the resorbable component at 210 days sample exposure (1) in comparison with the strength of the same number of monofilaments (2)

Обсуждение

Удаление сетчатых эндопротезов в случае развития осложнений вызывает значительные технические трудности, оно сопряжено с высокими интраоперационными рисками. Проблема заключается в плотном врастании фиброзных тканей в структуры сетчатого имплантата, представляющие собой многократно переплетённые мононити, удаление которых простой тракцией невозможно. При лигатурной фиксации для устранения проблемы, как правило, достаточно рассечения нитей и удаления их вытягиванием из тканей. Осуществление аксиальной поддержки должно проводиться по принципу минимизации имплантируемого материала и возможности лёгкого удаления фиксирующих структур, чего можно добиться только посредством доставки несоединённых между собой хирургических лигатур в зону имплантации и расположения их вдоль оси фиксации (аксиально).

Немаловажным аспектом в проектировании хирургического имплантата является разрывная нагрузка. Так, в исследовании U. Klinge et al. (1998) рассчитано оптимальное значение разрывной нагрузки сетчатого имплантата в условиях организма человека, составляющее 16 Н/см [17]. Данное значение неоднократно подтверждено и другими

авторами [18, 19]. Полученные в эксперименте *in vitro* данные свидетельствуют о достаточной разрывной нагрузке разработанных образцов имплантов на любой стадии резорбции материала.

Отдельно необходимо отметить патоморфизиологические аспекты, которые учитывались при разработке изделия. Если в случае больших межфиламентных расстояний поры могут быть заполнены местными физиологическими тканями, такими как жировая ткань, то в случае малых расстояний промежутки между нитями обычно полностью заполняются воспалительным инфильтратом или плотным фиброзным рубцом, что может привести к осложнённому течению послеоперационного периода. Данный патоморфологический эффект в иностранной литературе называется «bridging». Установлено, что для предотвращения «bridging» эффекта расстояние между нитями полипропиленового имплантата должно быть не менее 1 мм [20], что полностью соответствует параметрам в разработанных имплантатах.

Таким образом, разработка полностью резорбируемой системы доставки несоединённых между собой лигатур, предназначенных для аксиальной фиксации органов малого таза, базируется на механически и патофизиологически обоснованных

ванном подходе к профилактике имплант-ассоциированных осложнений.

Ранее уже были разработаны частично резорбируемые импланты. Так, известен сетчатый эндопротез TiGr-Matrix, производства компании Novus Scientific, представляющий собой композитную сетку толщиной 0,6 – 0,7 мм, выполненную из быстро и медленно рассасывающихся монофиламентных волокон. Быстро рассасывающиеся волокна состоят из сополимера гликолида, лактида и триметиленкарбоната и практически целиком рассасываются в течение 4 месяцев. Волокна с длительным сроком рассасывания изготовлены из сополимера лактида и триметиленкарбоната; срок полного рассасывания для них составляет около 3 лет. Конечно, недостатком данного сетчатого эндопротеза является его полное рассасывание в течение 3 лет, что приведёт к минимизации хронического асептического воспаления, которое способствует фиброзу тканей и обеспечивает надёжную фиксацию апикального отдела влагалища.

Известен эндопротез для хирургической реконструкции тазового дна у женщин Prolift+M [21], включающий центральную площадку бесшовно соединённую с двумя фиксирующими полосками. Вышеуказанный эндопротез выполнен из частично рассасывающейся композитной сетки, состоящей из равных частей нерассасывающихся полипропиленовых мононитей и рассасывающихся полигликапроновых мононитей. Рассасывающиеся мононити отличаются от нерассасывающихся большей толщиной, введены в структуру эндопротеза в продольном направлении и выполняют роль усиливающего компонента на момент имплантации эндопротеза. После деструкции рассасывающихся мононитей через 2 – 3 месяца в организме остаётся основная часть эндопротеза из нерассасывающихся полипропиленовых мононитей, также образующих сетчатую структуру. Вследствие этого при имплантации возможны все характерные для сетчатых эндопротезов осложнения. Кроме того, вектор поддержки при фиксации тазового дна направлен в нефизиологичном поперечном направлении.

Известна хирургическая сетка Proflex Mesh для реконструкции фасциальных дефектов. Она выполнена из бикомпонентной

мононити, состоящей из двух типов волокон: небiorазлагаемых полипропиленовых и биоразлагаемых из сополимера гликолевой кислоты и капролактона. Указанная сетка имеет те же недостатки, что и предыдущий аналог.

Наиболее близким по технической сущности к разработанной системе является сетчатый эндопротез Vupro II, выполненный из равного количества скрученных биоразлагаемых полилактиновых и небiorазлагаемых полипропиленовых мультифиламентных волокон. После рассасывания полилактиновой составляющей в зоне операции остаётся полипропиленовая сетка, что также наделяет изделие всеми недостатками нерассасывающихся сетчатых имплантатов. Хирургическая сетка Vupro II ассоциирована с высокой частотой послеоперационных осложнений. Среди них отрыв сетки от апикального отдела (20%), экструзия сетки в полость влагалища (14%), развитие имплантат-ассоциированной тазовой боли, требующей удаления указанной хирургической сетки (18%). Срок наблюдения за пациентами составил 1 год [22]. Известно, что вектор внутрибрюшного давления направлен в области малого таза сверху вниз параллельно продольной оси позвоночника. Основную несущую функцию в апикальной зоне тазового дна обеспечивает крестцово-маточно-кардинальный связочный комплекс, в субуретральной — мембрана промежности. Обе эти структуры при ПТО и СНМ теряют структурную прочность, что приводит к каудальному (продольному или аксиальному) смещению тазовых органов. Разработанное изделие берёт на себя функцию аксиальной поддержки, замещая функцию повреждённого связочно-фасциального аппарата.

Заключение

Разработанная биорезорбируемая система доставки полипропиленовых лигатур обеспечивает физиологичную продольную (аксиальную) поддержку апикального отдела тазового дна и потенциально способна снизить риск возникновения послеоперационных осложнений. Требуется дальнейшее исследование in vivo для оценки реакции живой ткани на имплантацию данного типа синтетических имплантов.

Список литературы | References

- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, Monga A, Petri E, Rizk DE, Sand PK, Schaer GN. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J.* 2010;21(1):5-26.
<https://doi.org/10.1007/s00192-009-0976-9>
- Mettu JR, Colaco M, Badlani GH. Evidence-based outcomes for mesh-based surgery for pelvic organ prolapse. *Curr Opin Urol.* 2014;24(4):370-4.
<https://doi.org/10.1097/MOU.000000000000063>
- Norton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women. *Lancet.* 2006;367(9504):57-67.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)67925-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)67925-7)
- Wu JM, Matthews CA, Conover MM, Pate V, Jonsson Funk M. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1201-1206.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000286>
- Петрос П. Женское тазовое дно. Функции, дисфункции и их лечение в соответствии с Интегральной теорией; пер. с англ. под ред. докт. мед. наук Д.Д. Шкарупы. М.: МЕДпресс-информ; 2016. ISBN 978-5-00030-756-4.
Petros P. The female pelvic floor. Function, Dysfunction and Management According to the Integral Theory. Moscow: MEDpress-inform; 2016. ISBN 978-5-00030-756-4. (In Russ.)
- From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO), Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, Carpenter JS, Cognard C, Dippel D, Eesa M, Fischer U, Hausegger K, Hirsch JA, Shazam Hussain M, Jansen O, Jayaraman MV, Khalessi AA, Kluck BW, Lavine S, Meyers PM, Ramee S, Rüfenacht DA, Schirmer CM, Vorwerk D. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke.* 2018;13(6):612-632.
<https://doi.org/10.1177/1747493018778713>
- Developed by the Joint Writing Group of the American Urogynecologic Society and the International Urogynecological Association. Joint report on terminology for surgical procedures to treat pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2020;31(3):429-463. Erratum in: *Int Urogynecol J.* 2020;31(6):1283.
<https://doi.org/10.1007/s00192-020-04236-1>
- Шахалиев Р.А., Шульгин А.С., Кубин Н.Д., Кузьмина И.Н., Сучков Д.А., Шкарупа Д.Д. Современное состояние проблемы применения трансвагинальных сетчатых имплантов в хирургическом лечении стрессового недержания мочи и пролапса тазовых органов. *Гинекология.* 2022;24(3):174-180.
Shakhaliyev R.A., Shulgin A.S., Kubin N.D., Kuzmina I.N., Suchkov D.A., Shkarupa D.D. Current status of transvaginal mesh implants use in the surgical treatment of stress urinary incontinence and pelvic prolapse. *Gynecology.* 2022;24(3):174-180. (in Russ.)
<https://doi.org/10.26442/20795696.2022.3.201423>
- Developed by the Joint Writing Group of the American Urogynecologic Society and the International Urogynecological Association. Joint report on the terminology for surgical procedures to treat stress urinary incontinence in women. *Int Urogynecol J.* 2020;31(3):465-478. Erratum in: *Int Urogynecol J.* 2020;31(6):1285.
<https://doi.org/10.1007/s00192-020-04237-0>
- Keltie K, Elneil S, Monga A, Patrick H, Powell J, Campbell B, Sims AJ. Complications following vaginal mesh procedures for stress urinary incontinence: an 8 year study of 92,246 women. *Sci Rep.* 2017;7(1):12015.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-11821-w>
- Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Ogah J. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD006375. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7:CD006375.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006375.pub3>
- Milani AL, Vollebregt A, Roovers JP, Withagen M. Het gebruik van 'matjes' bij vaginale verzakkingen [The use of mesh in vaginal prolapse]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013;157(31):A6324. (In Dutch)
PMID: 23899707
- MacCraith E, Cunnane EM, Joyce M, Forde JC, O'Brien FJ, Davis NF. Comparison of synthetic mesh erosion and chronic pain rates after surgery for pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: a systematic review. *Int Urogynecol J.* 2021;32(3):573-580.
<https://doi.org/10.1007/s00192-020-04612-x>
- Shah HN, Badlani GH. Mesh complications in female pelvic floor reconstructive surgery and their management: A systematic review. *Indian J Urol.* 2012;28(2):129-53.
<https://doi.org/10.4103/0970-1591.98453>
- Brown BN, Mani D, Nolfi AL, Liang R, Abramowitch SD, Moalli PA. Characterization of the host inflammatory response following implantation of prolapse mesh in rhesus macaque. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(5):668.e1-10.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.002>
- Shkarupa D, Kubin N, Shapovalova E, Zaytseva A. The resurrection of sacrospinous fixation: unilateral apical sling hysteropexy. *Int Urogynecol J.* 2020;31(2):351-357.
<https://doi.org/10.1007/s00192-019-03964-3>
- Klinge U, Klosterhalfen B, Conze J, Limberg W, Obolenski B, Ottinger AP, Schumpelick V. Modified mesh for hernia repair that is adapted to the physiology of the abdominal wall. *Eur J Surg.* 1998;164(12):951-60.
<https://doi.org/10.1080/110241598750005138>
- Deeken CR, Abdo MS, Frisella MM, Matthews BD. Physico-mechanical evaluation of polypropylene, polyester, and polytetrafluoroethylene meshes for inguinal hernia repair. *J Am Coll Surg.* 2011;212(1):68-79.
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.09.012>
- van't Riet M, de Vos van Steenwijk PJ, Kleinrensink GJ, Steyerberg EW, Bonjer HJ. Tensile strength of mesh fixation methods in laparoscopic incisional hernia repair. *Surg Endosc.* 2002;16(12):1713-6.
<https://doi.org/10.1007/s00464-001-9202-7>
- Conze J, Junge K, Weiss C, Anurov M, Oettinger A, Klinge U, Schumpelick V. New polymer for intra-abdominal meshes-PVDF copolymer. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008;87(2):321-8.
<https://doi.org/10.1002/jbm.b.31106>
- Khandwala S, Jayachandran C. Transvaginal mesh surgery for pelvic organ prolapse--Prolift+M: a prospective clinical trial. *Int Urogynecol J.* 2011;22(11):1405-11.
<https://doi.org/10.1007/s00192-011-1482-4>
- Maher C, Baessler K, Glazener CM, Adams EJ, Hagen S. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: a short version Cochrane review. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(1):3-12.
<https://doi.org/10.1002/nau.20542>

Сведения об авторах | Information about the authors

Дмитрий Дмитриевич Шкарупа — доктор медицинских наук; и.о. директора клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ; заместитель директора по инновациям ООО «Линтекс»
г. Санкт-Петербург, Россия

Dmitry D. Shkarupa — M.D., Dr.Sc.(Med); Acting Director, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University; Deputy Director for Innovations, «Lintex» LLC
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0489-3451>
shkarupa.dmitry@mail.ru

Рустам Алигисметович Шахалиев — врач-гинеколог клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ
г. Санкт-Петербург, Россия

Rustam A. Shakhaliyev — M.D.; Gynecologist, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2450-7044>
rustam.shahaliyev@gmail.com

Андрей Сергеевич Шульгин — кандидат медицинских наук; врач-уролог клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ
г. Санкт-Петербург, Россия

Andrey S. Shulgin — M.D., Cand.Sc. (Med); Urologist, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8655-7234>
shulginandrey74@mail.ru

Татьяна Сергеевна Филипенко — кандидат технических наук; главный технолог ООО «Линтекс»
г. Санкт-Петербург, Россия

Tatiana S. Filipenko — Cand.Sc.(Tech); Chief Technologist, «Lintex» LLC

St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7878-6371>
rdd.lintex@gmail.com

Никита Дмитриевич Кубин — доктор медицинских наук; врач-уролог клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ
г. Санкт-Петербург, Россия

Nikita D. Kubin — M.D., Dr.Sc.(Med); Urologist, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5189-4639>
nikitakubin@gmail.com

Сучков Денис Александрович — врач-уролог клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ
г. Санкт-Петербург, Россия

Denis A. Suchkov — M.D.; Urologist, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0649-9434>
denis.urolog@yandex.ru

Ольга Андреевна Шкарупа — студентка ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

г. Санкт-Петербург, Россия
Olga A. Shkarupa — Student, Kirov Military Medical Academy
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9127-4757>
shkarupa_ol@mail.ru



Кисотно-основное состояние (рН) мочи: механизм регуляции и его роль в метафилактике мочекаменной болезни

© Нариман К. Гаджиев¹, Виталий А. Гелиг¹, Анна В. Кутина²,
Иван А. Горгоцкий¹, Анатолий И. Карпищенко³, Дмитрий С. Горелов⁴,
Игорь В. Семенякин⁵, Александр Н. Закуцкий⁶, Олег В. Кулешов¹,
Дмитрий Д. Шкарупа¹

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

199034, Россия, г. Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, д. 154

² ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук»

194223, Россия, г. Санкт-Петербург, проспект Тореза, д. 44

³ СПб ГБУЗ Медицинский информационно-аналитический центр

198095, Россия, Санкт-Петербург, ул. Шапина, д. 30

⁴ 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

⁵ Клинико-диагностический центр МЕДСИ

123242, Россия, г. Москва, ул. Красная Пресня, д. 16.

⁶ Многопрофильная клиника Основа

197227, Россия, г. Санкт-Петербург, Серебристый бульвар, д. 20

Аннотация

Мочекаменная болезнь является распространённым многофакторным заболеванием, отличающимся высокой частотой рецидивирования. Данный обзор посвящён кислотно-основному состоянию (рН) мочи как одному из основных факторов, определяющим её литогенные свойства. Показатель рН оказывает влияние на экскрецию литогенных веществ и ингибиторов камнеобразования, растворимость и кристаллизацию участвующих в камнеобразовании веществ. Растворимость мочевой кислоты в моче существенно снижается при рН ниже 5,5. Это объясняет высокую встречаемость мочекислых конкрементов у пациентов с метаболическим синдромом. Свойственная им инсулинорезистентность приводит к снижению экскреции ионов аммония в проксимальных канальцах, приводя к стойкой ацидофикации мочи. К изменениям системного или локального рН чувствительна активность многих транспортных процессов, участвующих в обработке кальция, цитратов и фосфатов. Остаются противоречивыми данные о влиянии рН на растворимость оксалата кальция. Вместе с тем не вызывает сомнений определяющая роль рН мочи в экскреции цитрата — важнейшего ингибитора камнеобразования. Щелочной рН способствует образованию конкрементов, содержащих фосфаты кальция. В условиях постоянно повышенного рН мочи у пациентов с персистирующей уреазопро-дуцирующей инфекцией мочевыводящих путей происходит быстрый рост «инфекционных» конкрементов. В обзоре обобщена информация о причинах снижения и повышения рН мочи, а также о возможностях медикаментозных и немедикаментозных способов модификации рН мочи при проведении профилактики рецидивирования камнеобразования.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; камни в почках; рН мочи; цитрат; метафилактика; литолиз

Аббревиатуры: кислотно-основное состояние (КОС); мочекаменная болезнь (МКБ); почечный канальцевый ацидоз (ПКА); потенциальная кислотная нагрузка на почки — potential renal acid load (PRAL)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** Н.К. Гаджиев — концепция и разработка дизайна исследования, научное руководство, написание текста рукописи, научное редактирование; В.А. Гелиг — разработка дизайна исследования, обзор литературы, написание текста рукописи; А.В. Кутина — разработка дизайна исследования, обзор литературы, написание текста рукописи; И.А. Горгоцкий — обзор литературы, написание текста рукописи; А.И. Карпищенко — научное руководство, критический обзор, научное редактирование; Д.С. Горелов — написание текста рукописи, критический обзор, софтверная поддержка; И.В. Семенякин — написание текста рукописи, софтверная поддержка; Д.Д. Шкарупа — на-

учное руководство, написание текста рукописи; А.Н. Закуцкий — научное руководство; написание текста рукописи, софтверная поддержка; О.В. Кулешов — написание текста рукописи, научное редактирование.

✉ **Корреспондирующий автор:** Виталий Аркадьевич Гелиг; e-mail: vgelig@yandex.ru

Поступила в редакцию: 09.09.2022. **Принята к публикации:** 08.11.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Гаджиев Н.К., Гелиг В.А., Кутина А.В., Горгоцкий И.А., Карпищенко А.И., Горелов Д.С., Семенякин И.В., Закуцкий А.Н., Кулешов О.В., Шкарупа Д.Д. Кислотно-основное состояние (рН) мочи: механизм регуляции и его роль в метафилактике мочекаменной болезни. *Вестник урологии*. 2022;10(4):120-140. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-120-140.

Urinary pH: its regulation and relevance in urolithiasis metaphylaxis

© Nariman K. Gadzhiev¹, Vitalii A. Gelig¹, Anna V. Kutina², Ivan A. Gorgotsky¹, Anatoly I. Karpishchenko³, Dmitry S. Gorelov⁴, Igor V. Semenyakin⁵, Alexander N. Zakutsky⁶, Oleg V. Kuleshov⁷, Dmitry D. Shkarupa¹

¹ St. Petersburg State University – Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies
154 Fontanka River Emb., St. Petersburg, 19034, Russian Federation

² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry — the Russian Academy of Science
44 Torese Ave., St. Petersburg, 194223, Russian Federation

³ St. Petersburg State Medical Institution «Medical Information and Analytical Center»
30 Shkapina St., St. Petersburg, 198095, Russian Federation

⁴ Pavlov First St. Petersburg State Medical University
6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

⁵ MEDSI Clinical and Diagnostic Centre
16 Krasnaya Presnya St., Moscow, 123242, Russian Federation

⁶ Multidisciplinary Clinic OsNova
20 Serebristyy Blvd., St. Petersburg, 197227, Russian Federation

Abstract

Urolithiasis is a common multifactorial disease characterized by a high recurrence rate. This review is devoted to the urine pH as one of the main factors determining its lithogenic properties. It affects the excretion of lithogenic substances and stone formation inhibitors, the solubility, and the crystallization of substances involved in stone formation. The urine pH significantly affects the solubility of uric acid in urine, which decreases at a pH < 5.5. This explains the high incidence of uric acid concretions in patients with metabolic syndrome. Their insulin resistance leads to a decrease in the excretion of ammonium ions in the proximal tubules, leading to persistent urine acidification. The activity of many transport processes involved in the processing of calcium, citrates and phosphates is sensitive to changes in systemic or local pH. The data on the effect of urine pH on the solubility of calcium oxalate remain contradictory. At the same time, there is no doubt about the determining role of urine pH in the excretion of citrate, the most important stone formation inhibitor. The alkaline urine pH promotes the formation of concretions containing calcium phosphates. In conditions of constantly elevated urine pH in patients with persistent urease-producing urinary tract infection, a rapid growth of «infectious» concretions occurs. The review summarizes information on the causes of the decrease and increase in the urine pH, as well as the possibilities of medicinal and non-medicinal methods of modifying the urine pH during the prevention of stone formation recurrence.

Keywords: urolithiasis; kidney stones; urine pH; citrate; metaphylaxis; litholysis

Abbreviations: acid-base state (ABS); potential renal acid load (PRAL); urolithiasis (UL); renal tubular acidosis (RTA)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest. **Authors' contribution:** N.K. Gadzhiev — research concept, study design development, drafting the manuscript, scientific guidance, scientific editing; V.A. Gelig — study design development, drafting the manuscript, literature review; A.V. Kutina — study design development, drafting the manuscript, literature review; I.A. Gorgotsky — literature review, drafting the manuscript; A.I. Karpishchenko — scientific editing, critical review, scientific guidance; D.S. Gorelov — drafting the manuscript, software support; I.V. Semenyakin — drafting the manuscript, software support; D.D. Shkarupa — drafting the manuscript, scientific guidance; A.N. Zakutsky — drafting the manuscript, software support, scientific guidance; O.V. Kuleshov — drafting the manuscript, scientific editing

✉ **Corresponding author:** Vitalii Arkadyevich Gelig; e-mail: vgelig@yandex.ru

Received: 09/09/2022. **Accepted:** 11/08/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Gadzhiev N.K., Gelig V.A., Kutina A.V., Gorgotsky I.A., Karpishchenko A.I., Gorelov D.S., Semenyakin I.V., Zakutsky A.N., Kuleshov O.V., Shkarupa D.D. Urinary pH: its regulation and relevance in urolithiasis metaphylaxis. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):120-140 (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-120-140.

Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) является широко распространённой урологической патологией, занимающей второе место в структуре всех урологических заболеваний после неспецифических воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей. Её встречаемость составляет не менее 3,0% среди трудоспособного населения в возрасте от 20 до 40 лет, а к 70-летнему возрасту она обнаруживается у каждого восьмого [1]. Распространённость МКБ в разных странах колеблется от 3,5 до 9,6%, при этом в экономически развитых странах отмечается её неуклонный рост. В странах Западной Европы её распространённость достигает 5,0 – 14,0%, в Великобритании и США — 7,0 – 15,0% [2]. В России наблюдаются те же тенденции. В период с 2005 по 2019 год заболеваемость МКБ увеличилась на 16,2%, а встречаемость достигла 35,4%. Анализ полученных эпидемиологических данных показал прямую корреляцию между увеличением случаев МКБ и ростом количества случаев диабета, ожирения, а также увеличением потребления мясных продуктов. Подтверждением влияния этих факторов на прирост заболеваемости является отсутствие увеличения заболеваемости среди детей на протяжении всего анализируемого периода [3].

Отличительной чертой МКБ является высокая частота её рецидивирования. Согласно номограмме риска рецидивного камнеобразования ROKS (Recurrence of Kidney Stone), в основе которой лежит анализ историй болезни более 4-х тысяч пациентов, частота рецидивирования МКБ достигает 11%, 20%, 31% и 39% в течение 2-х, 5-ти, 10-ти и 15-ти лет, соответственно [4]. По другим данным, при отсутствии адекватной профилактики риск возникновения рецидива и повторного оперативного лечения достигает 25 – 50% в течение ближайших 5-ти лет и 60 – 75% в течение 10-ти лет после удаления камня [5]. Это определяет высокую актуальность проведения адекватной метафилактики, профилактики рецидива камнеобразования после удаления конкремента хирургическим путём или его самостоятельного отхождения, эффективность которой может достигать 80% [6] и основывается она прежде всего на понимании механизмов камнеобразования, диагностики и оперативном устранении

литогенных нарушений.

Согласно современным представлениям, уролитиаз является полиэтиологичным заболеванием, а формирование конкремента является результатом нарушения баланса многих литогенных факторов и ингибиторов камнеобразования. К основным литогенным субстанциям относятся ионы кальция, мочевиная кислота, оксалаты, фосфаты, цистин и др. Основными ингибиторами камнеобразования считаются цитрат, ионы магния, неорганический пирофосфат, нефрокальцин, белок Tamm – Horsfall и др.

В значительной степени литогенный потенциал мочи определяется её кислотно-основным состоянием, где концентрацию свободных ионов водорода в среде отражает водородный показатель (pH), который равен отрицательному десятичному логарифму этой концентрации: $pH = -\lg[H^+]$. Он в значительной степени влияет на степень диссоциации основных веществ, участвующих в литогенезе. В норме pH мочи находится в диапазоне от 4,5 до 8,0, преимущественно около 6,0.

В настоящий момент pH мочи признан независимым фактором, влияющим на образование всех видов мочевых конкрементов (рис. 1) [7, 8]. Однако зачастую при проведении метафилактики мочекаменной болезни данному показателю не уделяется должного внимания.

Цель исследования: обобщить имеющиеся данные о формировании pH мочи, его влиянии на камнеобразование, а также клинических аспектах его модификации при проведении метафилактики различных форм мочекаменной болезни.

Алгоритм литературного поиска

Выполнен поиск и анализ зарубежной и отечественной литературы с использованием баз данных SCOPUS/ScienceDirect, PubMed/MEDLINE, eLIBRARY, Google Scholar с 1990 по 2021 год, по ключевым словам: «kidney stones», «urolithiasis», «pH urine». Для выявления дополнительных потенциально релевантных исследований проведён анализ ссылок во включённых источниках.

Результаты

Роль почек в поддержании кислотно-основного равновесия организма. Кислотно-основное состояние (КОС) явля-

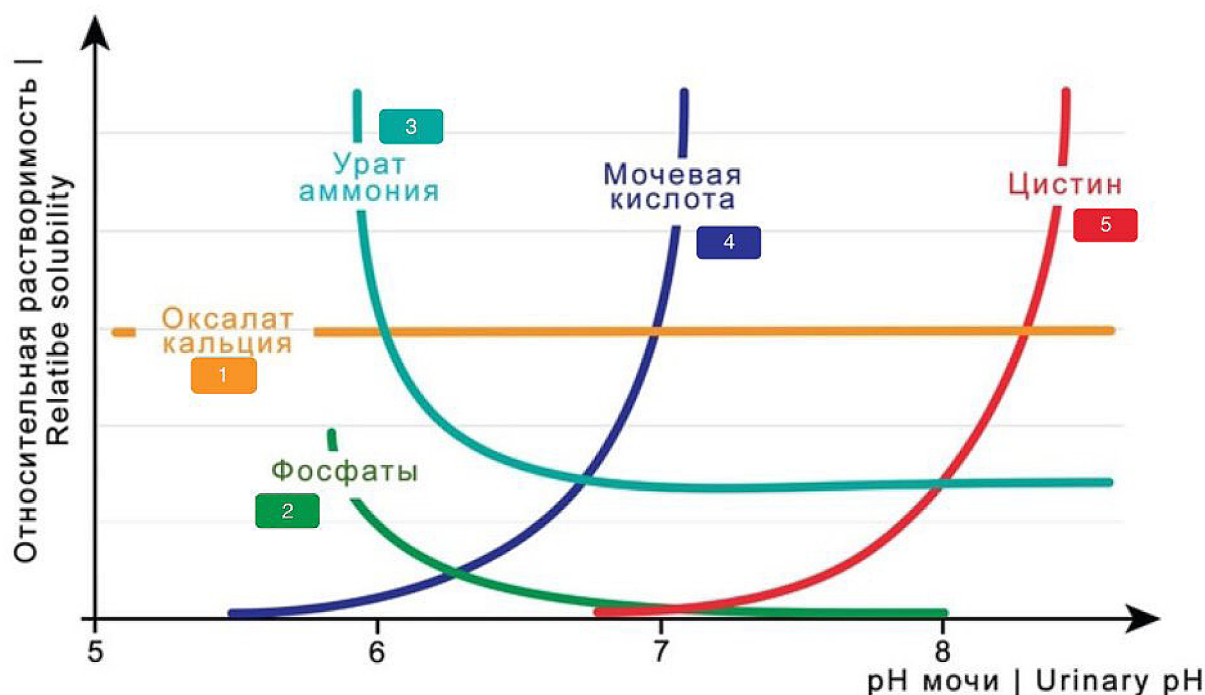


Рисунок 1. Зависимость растворимости в моче литогенных веществ от pH (с изменениями по N. Laube [9])

Figure 1. pH dependence of lithogenic substances solubility in urine (changes according to N. Laube [9]): 1 — calcium oxalate; 2 — phosphates; 3 — ammonium urate; 4 — uric acid; 5 — cystine

ется одним из важнейших компонентов гомеостаза. Например, диапазон допустимых показателей pH крови крайне узок: совместимые с жизнью значения pH крови находятся в пределах от 6,80 до 7,80. Норме соответствует ещё более узкий диапазон pH: 7,35 – 7,45 — для артериальной крови и 7,32 – 7,42 — для венозной. В процессе клеточного метаболизма в организме в сутки образуется 15 моль углекислого газа и минеральных кислот (сульфаты, фосфаты и др.) в количестве приблизительно 1 мЭкв/кг массы тела (60 – 70 мЭкв). Поскольку концентрация свободных ионов водорода в плазме крови составляет около $40 \cdot 10^{-6}$ мЭкв/л, очевидно, что ежедневное накопление даже такого небольшого количества, как 60 – 70 мЭкв ионов водорода, было бы для организма смертельным. Физиологический оптимум концентрации протонов (H^+) в организме поддерживается за счёт сбалансированной активности функционально единой системы, включающей в себя буферные, биохимические и физиологические процессы.

Основная роль почек в поддержании кислотно-основного равновесия крови состоит в выведении ионов водорода и в вос-

становлении бикарбонатного буфера крови. Регуляция почками КОС базируется на процессах фильтрации, секреции, реабсорбции различных веществ и процессе глюконеогенеза [10].

Физиологические процессы, определяющие pH мочи. В отличие от pH крови, pH мочи не является физиологической константой, и его значения могут варьироваться в широких пределах (от 4,5 до 8,0). Колебания pH мочи в норме могут быть обусловлены циркадианным ритмом, физической нагрузкой, приёмом лекарственных препаратов, приёмами пищи и другим [11].

Одним из ключевых соединений, участвующих в регуляции КОС и оказывающих влияние на pH мочи, является бикарбонат (HCO_3^-). В нормальных условиях при отсутствии алкалоза бикарбонат практически полностью реабсорбируется из мочи, и выведение его минимальных количеств влияния на pH мочи не оказывает. Он начинает определяться в моче в случае, если его концентрация в плазме крови превышает 28 ммоль/л. Являясь низкомолекулярным соединением, бикарбонат легко фильтруется в почечных клубочках. За сутки гломерулярной фильтрации подвер-

гается 4,0 – 4,5 моль бикарбоната, однако 95% его количества реабсорбируется в канальцах, и только 5% экскретируется с мочой. Реабсорбция бикарбоната происходит в проксимальных канальцах (до 80% его содержания), в толстом восходящем отделе петли Генле и дистальном извитом канальце (16%) и в собирательных трубках (4%).

Реабсорбция бикарбоната в проксимальных канальцах показана на рисунке 2. Бикарбонат, поступивший в просвет канальца в результате клубочковой фильтрации, взаимодействует с протонами, секретируемыми сюда канальцевыми клетками с помощью Na^+/H^+ -обменника (NHE3). В результате образуется угольная кислота, которая под влиянием люминальной карбоангидразы IV типа распадается на воду и углекислый газ, диффузией поступающий внутрь клеток. В цитоплазме клеток угле-

кислый газ взаимодействует с водой при участии карбоангидразы II типа, и формирующаяся угольная кислота диссоциирует на бикарбонат и протон (HCO_3^- и H^+). С помощью Na^+/H^+ -обменника протоны вновь секретируются в просвет канальца, где описанный ранее цикл повторяется, а бикарбонат через Na^+ -зависимые бикарбонатные котранспортеры (семейство NBC) на базолатеральной мембране поступает в интерстиций и по околоканальцевым капиллярам возвращается в системный кровоток.

В обычных условиях в дистальных канальцах большая часть бикарбоната уже реабсорбирована. Механизм реабсорбции бикарбоната в дистальных отделах нефрона и собирательных трубках в целом схож с таковым в проксимальных канальцах, но есть и ряд отличий. Во-первых, вы-



Рисунок 2. Реабсорбция профильтрованного бикарбоната клетками проксимального канальца (А), аммонийогенез и продукции нового бикарбоната (В). Пояснение: Верхняя клетка (А) — процесс реабсорбции профильтрованного бикарбоната. Нижняя клетка (В) — процессы аммонийогенеза и продукции нового бикарбоната. NHE3 — Na^+/H^+ -обменник, NBCe1 — $\text{Na}^+/\text{би}$ -карбонатный котранспортер, CA II и CA IV — карбоангидраза II типа (цитоплазматическая) и IV типа (люминальная), ЦТК — цикл трикарбоновых кислот, ПГ — почечная глутаминаза, волнистая стрелка — простая диффузия

Figure 2. Reabsorption of filtered bicarbonate by proximal tubule cells (A), ammoniogenesis and production of new bicarbonate (B). The upper cell (A) — the process of reabsorption of filtered bicarbonate. The lower cell (B) — the processes of ammoniogenesis and the production of new bicarbonate. NHE3 — Na^+/H^+ -exchanger, NBCe1 — Na^+/bi -carbonate cotransporter, CA II and CA IV — carbonic anhydrase of type II (cytoplasmic) and type IV (luminal), TCA — tricarboxylic acid cycle, RG — renal glutaminase, wavy arrow — simple diffusion

ход бикарбоната через базолатеральную мембрану клеток осуществляется через $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменник (семейство анионных обменников АЕ). Во-вторых, отличается механизм секреции протонов: они преимущественно переносятся с помощью первично активного транспорта вакуолярной H^+ -АТФазой (V-АТФаза) и в меньшей степени с помощью K^+/H^+ -обменника.

Важную роль в образовании максимально кислой мочи играет секреция протонов вставочными клетками А-типа (рис. 3). В проксимальных канальцах концентрация протонов может повышаться только в 3 – 4 раза (рН снижается до 6,7), а в собирательных трубках содержание протонов способно возрастать в 900 раз (при этом рН мочи достигает минимально возможного уровня — 4,5). Несмотря на это, в количественном отношении лишь небольшая часть ионов водорода выделяется с конечной мочой в свободном виде. Выделение основного количества ионов водорода происходит за счёт связывания протонов с буферными системами в просвете канальцев. Наиболее важными бу-

ферными соединениями являются фосфаты и ионы аммония, меньше вклад цитратной и уратной буферных систем.

С клинической точки зрения, важно понимать, какие факторы определяют количество секретируемых канальцами протонов. Определяющую роль играет рН внеклеточных жидкостей, но секреция H^+ также существенно меняется при снижении объёма циркулирующей крови и колебаниях концентрации калия в крови.

Основной в количественном отношении буферной системой в почечных канальцах является следующая система — аммиак (NH_3) – аммоний (NH_4^+). Источником ионов аммония служит глутамин, образующийся при метаболизме аминокислот в печени и доставляющийся с током крови к почкам. Аммиогенез происходит главным образом в эпителии проксимальных канальцев (рис. 2), а также толстого восходящего отдела петли Генле и дистальных извитых канальцев нефрона.

В результате гидролиза глутамина под действием ферментов почечной глутаминазы и глутаматдегидрогеназы образует-

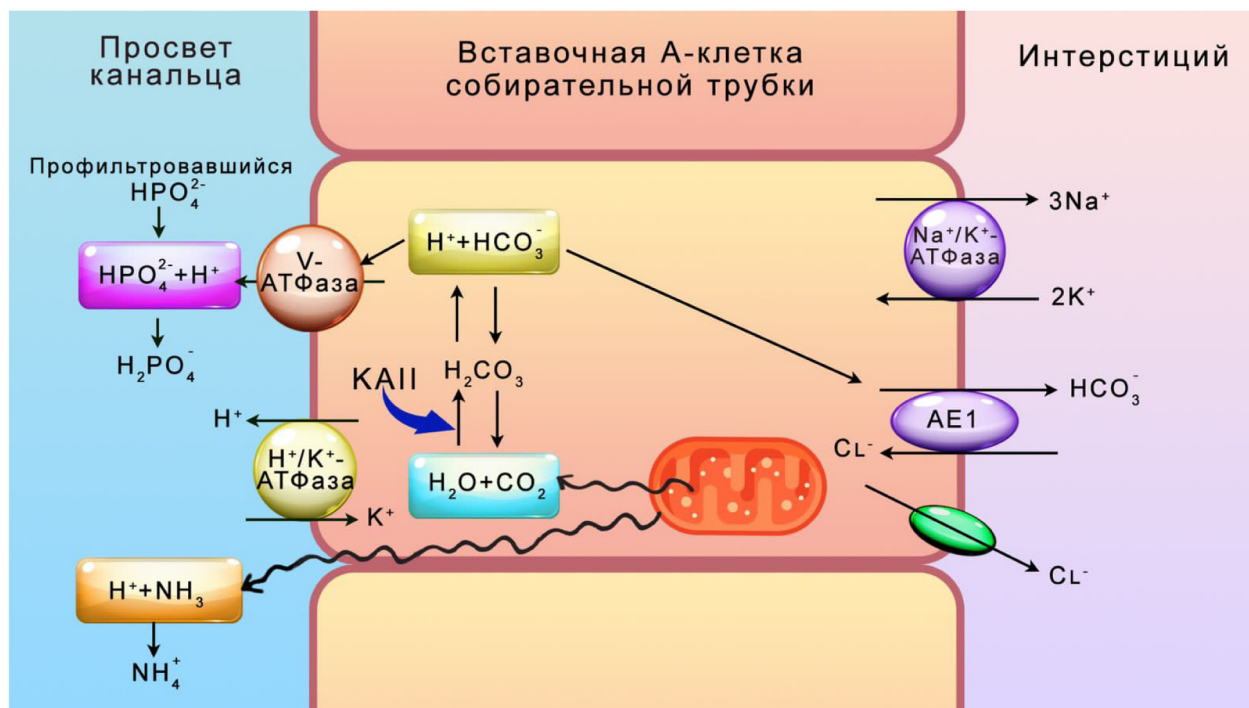


Рисунок 3. Секреция протонов и продукция нового бикарбоната А-клетками собирательных трубок, транспорт фосфатов и фосфатный буфер мочи. Пояснение: V-АТФаза — вакуолярная H^+ -АТФаза, AE1 — бикарбонат-хлоридный обменник

Figure 3. Proton secretion and production of new bicarbonate by A-cells of collecting tubes, transport of phosphates and urine phosphate buffer. V-ATPase — vacuolar H^+ -ATPase, AE1 — chloride-bicarbonate exchanger

ся две молекулы аммиака (NH_3) и альфа-кетоглутарат. Аммиак свободно проходит через билипидный слой мембраны клеток в просвет канальцев, где соединяется с водородом с образованием ионов аммония (NH_4^+). Часть аммиака превращается в NH_4^+ внутриклеточно и выводится в просвет канальца через Na^+/H^+ -обменник. В просвете канальца ионы аммония могут соединяться с анионами (сульфатами, хлоридами, фосфатами) с образованием аммонийных солей, выделяющихся с мочой. По мере дальнейшего метаболизма альфа-кетоглутарата в канальцевых клетках в ходе цикла Кребса или глюконеогенеза образуется две молекулы бикарбоната, которые поступают во внеклеточную жидкость, возмещая бикарбонат, который потребовался для изначальной нейтрализации неорганических кислот. Ионы бикарбоната, образованные в ходе данного процесса, представляют собой вновь синтезированные соединения. Таким образом, почки ежедневно образу-

ют примерно 50 – 100 ммоль «нового» бикарбоната и способны пополнять запасы бикарбонатов во внеклеточной жидкости.

Второй буферной системой является фосфатная буферная система (рис. 3). Значительная часть секретирующихся протонов в просвете канальцев соединяется с гидрофосфат-ионом (HPO_4^{2-}) с образованием дигидрофосфат-иона (H_2PO_4^-). При снижении рН канальцевой жидкости до 5,8 практически весь HPO_4^{2-} переходит в H_2PO_4^- . Главным образом, этот процесс происходит в дистальных отделах нефрона и собирательных трубочках [9]. Количество протонов, выводимых в связанном виде, составляет 10 – 40 мЭкв в сутки.

Снижение рН мочи и влияние на литогенез. Негативное влияние длительного снижения рН мочи $< 5,8$ (обозначаемого в англоязычной литературе термином «acid arrest») на течение мочекаменной болезни обусловлено повышенной склонностью к кристаллизации мочевой кислоты, по-



Рисунок 4. Клетка проксимального почечного канальца в условиях резистентности к инсулину. Пояснение: NHE3 — Na^+/H^+ -обменник, NBCe1 — $\text{Na}^+/\text{бикарбонатный}$ котранспортер, CA II и CA IV — карбоангидраза II типа (цитоплазматическая) и IV типа (люминальная), ЦТК — цикл трикарбоновой кислоты, ПГ — почечная глутаминаза, волнистая стрелка — простая диффузия, СЖК — свободные жирные кислоты, URAT1 и GLUT9 — переносчики уратов

Figure 4. Proximal renal tubule cell in conditions of insulin resistance. NHE3 — Na^+/H^+ -exchanger, NBCe1 — $\text{Na}^+/\text{bicarbonate}$ cotransporter, CA II and CA IV — carbonic anhydrase of type II (cytoplasmic) and type IV (luminal), TCA cycle — tricarboxylic acid cycle, RG — renal glutaminase, wavy arrow — simple diffusion, FFA — free fatty acids, URAT1 and GLUT9 — urate transporters

вышением интенсивности формирования кристаллов оксалата кальция и снижением экскреции цитрата, ингибирующего камнеобразование [12]. Применительно к патогенезу мочекаменной болезни представляет интерес хронический ацидоз. Ацидотическое состояние признается хроническим при длительности его существования более 5 – 7 дней [13].

Наиболее распространённой причиной длительной стойкой ацидификации мочи является метаболический синдром, составляющими которого являются инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, гипергликемия, дислипидемия и артериальная гипертензия [14]. Снижение pH при инсулинорезистентности объясняется такими процессами, как снижением экскреции ионов аммония и увеличением экскреции протонов и органических кислот [15].

В клетках проксимального почечного канальца в условиях резистентности к инсулину повышается активность Na^+/H^+ переносчика, что приводит к снижению pH в его просвете. Повышается активность субстрата инсулинового рецептора 2 типа IRS-2, что усиливает реабсорбцию бикар-

боната из просвета канальца, ещё больше снижая pH мочи (рис. 4).

В клетках дистального почечного канальца в условиях инсулинорезистентности также наблюдается перегрузка свободными жирными кислотами, увеличивающая внутриклеточное содержание H^+ . Это повышает активность карбоангидразы и увеличивает секрецию H^+ в просвет, тем самым результируя в низкий pH мочи (рис. 5).

Кроме этого, при наличии инсулинорезистентности повышается экскреция мочевой кислоты (вероятно, при глюкозурии ингибируется реабсорбция мочевой кислоты при участии транспортера GLUT9). Таким образом, резистентность к инсулину повышает риск возникновения как мочекислых, так и кальций-оксалатных конкрементов [16]. Метаболический синдром в целом и его отдельные компоненты признаны независимыми факторами камнеобразования [17].

Снижение pH мочи также наблюдается при метаболическом ацидозе — расстройстве кислотно-основного состояния, при котором наблюдаются снижение pH крови, снижение бикарбонатов в крови при

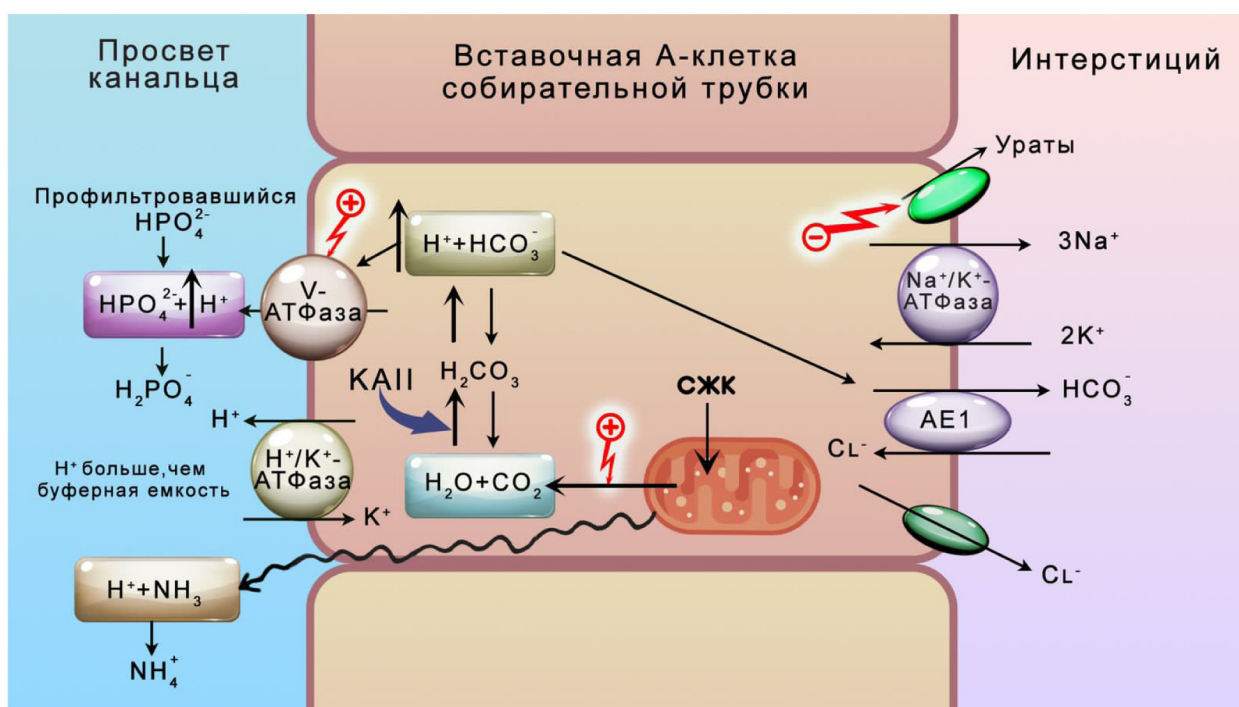


Рисунок 5. Клетка дистального почечного канальца в условиях резистентности к инсулину. Пояснение: V-ATФаза — вакуолярная H^+ -ATФаза, AE1 — бикарбонат-хлоридный обменник, HKA — H^+/K^+ -ATФаза

Figure 5. Distal renal tubule cell in conditions of insulin resistance. V-ATPase — vacuolar H^+ -ATPase, AE1 — chloride-bicarbonate exchanger

нормальном или повышенном содержании кислот. С целью компенсации в условиях ацидоза в почках повышается активность ренальной глутаминазы, что усиливает гидролиз глутамина в эпителии почечных канальцев с образованием аммиака. Образующийся аммиак связывает протоны с образованием аммонийных солей, которые экскретируются с мочой.

Метаболический ацидоз также наблюдается у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом, с первичной надпочечниковой недостаточностью, гипоренинемическим гипоальдостеронизмом [18].

Причиной стойкой ацидификации мочи может быть потеря бикарбоната с каловыми массами вследствие хронической диареи, которой страдают пациенты с неспецифическим язвенным колитом, болезнью Crohn, илеостомой, перенесшие резекцию тонкой кишки либо при длительном приёме слабительных [19]. Встречаемость моче-кислых камней у таких пациентов достигает 30%, что на 8 – 10% превышает распространённость моче-кислого нефролитиаза в европейской популяции [20]. Также у данной группы пациентов высока вероятность развития гиперкальциурии, гипероксалурии, гипоцитратурии и снижение суточного диуреза, что значительно повышает литогенный потенциал мочи [18]. Причиной снижения рН мочи также может быть пищевое поведение, при котором в рационе присутствует большое количества белка и жиров животного происхождения при минимальном потреблении продуктов растительного происхождения [21].

Отдельно стоит отметить, что хронический ацидоз у пациентов с хронической болезнью почек, возникающий вследствие снижения активности канальцевого аммиогенеза, снижения канальцевой секреции протонов и нарушения клубочковой элиминации остатков органических кислот не сопровождается снижением рН мочи.

Повышение рН мочи и влияние на литогенез. Выраженное повышение рН мочи наблюдается у пациентов с уреазопро-дуцирующей инфекцией мочевых путей, при почечном канальцевом ацидозе, метаболическом алкалозе, и в меньшей степени — у приверженцев вегетарианской и веганской диет [22]. Персистирующая уреазопро-дуцирующая инфекция мочевых путей является наиболее частой причиной стойкого

повышения рН мочи. Бактериальная уреаза гидролизует мочевины до углекислого газа и аммиака, который подвергается дальнейшему метаболизму с образованием катиона аммония и гидроксида, что приводит к существенному сдвигу рН мочи в щелочную сторону. Ионы аммония соединяются с магнием, фосфатом и водой с образованием магний-аммоний-фосфатных конкрементов (струвита), карбонат анионы соединяются с кальцием и фосфатами с образованием апатитовых конкрементов (гидроксиапатит и карбонатапатит) (рис. 6). Кристаллизация карбонатапатита происходит при рН мочи выше 6,8, струвита — при рН выше 7,2 [23]. Следует также отметить наличие прямого токсичного действия образующейся высокой концентрации аммиака на уроэпителиальные клетки, приводящего к разрушению гликозаминогликанового слоя клеток и облегчению адгезии к ним бактерий [24].

К облигатным уреазопро-дуцирующим бактериям относятся *Proteus spp.*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Corynebacterium urealyticum*, *Ureaplasma urealyticum*.

Proteus spp. вырабатывает уреазу с чрезвычайно высокой активностью и является причиной камнеобразования у более половины пациентов с инфекционным уролитиазом [25]. К факультативным уреазопро-дуцирующим бактериям относятся *Enterobacter gergoviae*, *Klebsiella spp.*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*. Считается, что только 1,4% штаммов *E. coli* обладает уреазопро-дуцирующей способностью [26].

Риск образования кальций-фосфатных и кальций-оксалатных конкрементов существенно выше у пациентов с почечным канальцевым ацидозом (ПКА), отличительной чертой которого является стойкое повышение рН мочи. Это заболевание характеризуется нарушением ацидификации мочи при отсутствии выраженного снижения функции клубочкового аппарата, что приводит к метаболическому ацидозу и стойкой щелочной реакции мочи. ПКА может быть наследственным или приобретённым вследствие рецидивирующего пиелонефрита, обструктивной уropатии, острого канальцевого некроза, саркоидоза, идиопатической гиперкальциурии, первичного гиперпаратиреоза и других заболеваний.

Наибольшее клиническое значение име-

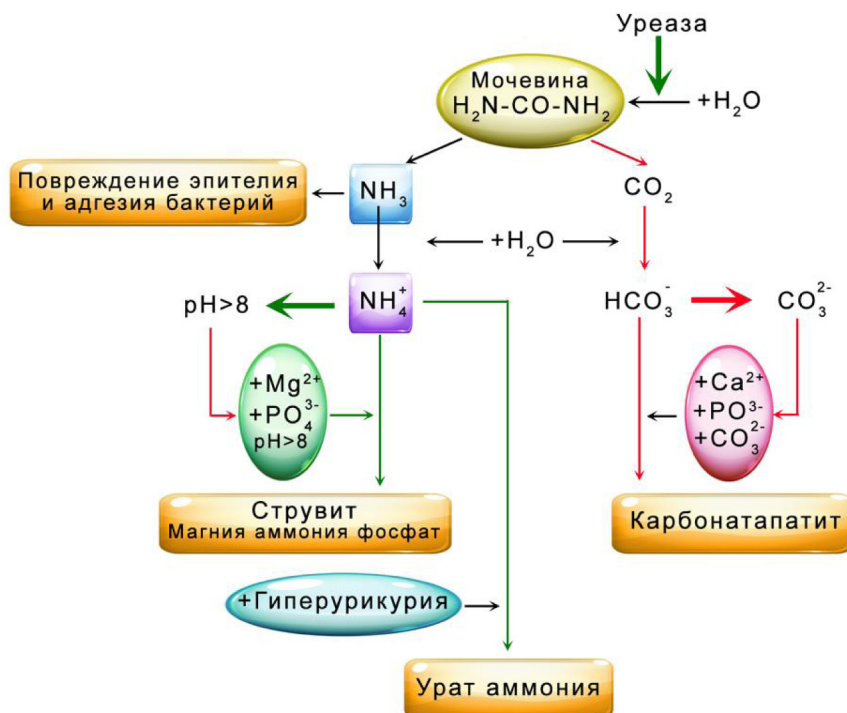


Рисунок 6. Формирование конкрементов из струвитов, карбонатапатита и урата аммония при уреазопродуцирующей инфекции

Figure 6. Formation of struvites, carbonatapatite and ammonium urate stones in urease-producing infection

ет ПКА 1 типа (дистальный), при котором нарушена секреция протонов в дистальных почечных канальцах. Клиническим признаком ПКА являются стойкие показатели pH мочи выше 5,8 при условии, что исключена инфекция мочевыводящих путей.

Для верификации диагноза дистального ПКА в основном проводится нагрузочный кислотный тест с пероральным приёмом аммония хлорида (рис. 7). Суть теста заключается в изучении резерва кислотовыделительной способности почек в условиях аци-

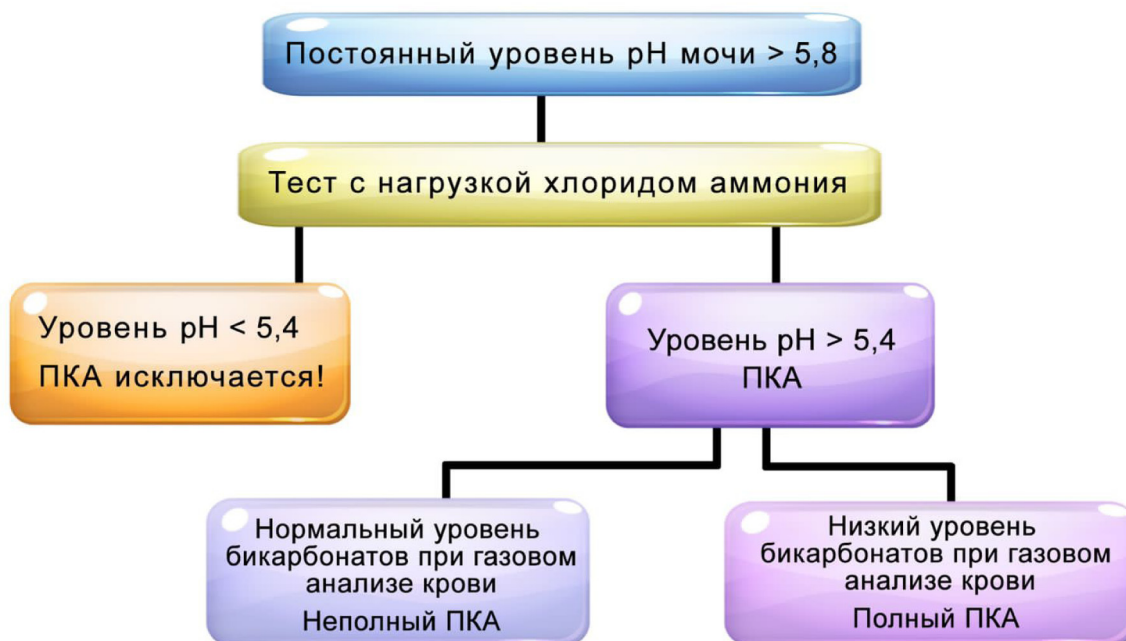


Рисунок 7. Алгоритм диагностики почечного канальцевого ацидоза 1 типа

Figure 7. Diagnostic algorithm of renal tubular acidosis type 1

доза, обусловленного приёмом аммония хлорида. Тест считается положительным, если однократный приём аммония хлорида в дозе 0,1 г/кг массы тела или трёхдневный приём в дозе 0,05 г/кг не снизил рН мочи ниже 5,4. Однако проведение данного теста ограничено тем, что в Российской Федерации аммония хлорид не зарегистрирован в качестве лекарственного препарата.

Альтернативой может быть более доступный в клинической практике фуросемид-флудрокортизоновый тест (FF test). Вечером накануне тестирования пациенту назначается 1 мг флудрокортизона внутрь (желательно на фоне ограничения приема соли менее 1 г/сут в течение 3 дней), а следующим утром парентерально вводится фуросемид в дозе 1 мг/кг с целью создания относительного дефицита натрия. Фуросемид блокирует $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортер в толстом восходящем отделе петли Henle, что увеличивает доставку натрия в собирательные трубочки. Усиленная реабсорбция натрия главными клетками собирательных трубок приводит к возникновению негативного трансэпителиального потенциала, что у здоровых людей должно увеличивать экскрецию ионов калия и водорода с мочой, тем самым снижая рН мочи [27].

Другим механизмом повышения рН мочи могут быть компенсаторные процессы при метаболическом аikalозе, который характеризуется повышением уровня рН крови и увеличением концентрации бикарбоната крови. Причиной аikalоза может быть использование щелочных растворов (например, гидрокарбоната натрия), органических соединений (лактата, цитрата и ацетата) [28].

При длительном респираторном ацидозе компенсаторно увеличивается образование бикарбоната почками. При проведении искусственной вентиляции лёгких в режиме гипервентиляции резко снижается парциальное давление углекислого газа в крови, развивается преходящая гипербикарбонатемия и повышается рН крови (состояние, обозначаемое как постгиперкапнический метаболический аikalоз).

Повышение рН мочи также наблюдается при сильной рвоте вследствие потери протонов и снижения секреции бикарбоната в желудочно-кишечном тракте, однако данные состояния являются преходящими и не влияют на камнеобразование.

Влияние рН мочи на экскрецию цитрата. Уровень рН мочи оказывает прямое влияние на экскрецию цитрата — одного из важнейших ингибиторов камнеобразования. Гипоцитратурия или выделение менее 2,5 ммоль цитрата в сутки являются распространённым литогенным нарушением у пациентов с мочекаменной болезнью [29]. Цитрат образует соединение с кальцием, уменьшая его свободное количество в моче, а также уменьшает преципитацию кристаллов оксалата и фосфата кальция и их агрегацию [30]. Стоит отметить, что практически весь поступающий с пищей цитрат всасывается в желудочно-кишечном тракте, при этом его абсорбция не различается у лиц с камнеобразованием и у здоровых людей [31].

В плазме крови концентрация общего цитрата (преимущественно в виде кальциевых, натриевых и магниевых солей лимонной кислоты) составляет от 0,05 до 0,3 ммоль/л. Большая часть поступившего из желудочно-кишечного тракта цитрата метаболизируется в печени до углекислого газа и воды (в итоге до бикарбоната). Синтез эндогенного цитрата происходит в митохондриях при участии фермента цитрат-синтазы из оксалоацетата и ацетилкофермента А. Синтез цитрата является одним из этапов цикла трикарбоновых кислот (цикл Krebs) — центральной части пути катаболизма большей части органических молекул. Эндогенный цитрат и небольшая часть абсорбированного в желудочно-кишечном тракте цитрата, не подвергаясь катаболизму в печени, поступают в кровоток и затем подвергаются клубочковой фильтрации. Цитрат свободно фильтруется в клубочках, после чего большая часть профильтрованного цитрата (от 65 до 90%) реабсорбируется с последующим метаболизмом до углекислого газа и воды [32]. С мочой выделяется лишь около 5 – 10% профильтрованного цитрата. Таким образом, концентрация цитрата в моче определяется интенсивностью процессов его реабсорбции, а не фильтрации. Наиболее важным фактором, влияющим на активность процессов реабсорбции цитрата, является рН мочи [33]. Реабсорбция цитрата происходит в проксимальных канальцах нефрона и осуществляется Na -зависимым переносчиком дикарбоксилата (NaDC-1) (рис. 8). Он транспортирует молекулу двух-

валентного цитрата, в то время как в просвете проксимальных канальцев цитрат находится преимущественно в трёхвалентной форме.

Повышение содержания протонов в канальцевой жидкости приводит к переходу цитрата в двухвалентную форму. Даже небольшое снижение pH (с 7,4 до 7,2) в почечных канальцах значительно увеличивает реабсорбцию цитрата с помощью NaDC-1 [34]. Внутриклеточное снижение pH повышает количество NaDC-1 в апикальной мембране, подавляет синтез и стимулирует катаболизм цитрата в эпителии проксимальных почечных канальцев. Фермент АТФ-цитратлиаза активирует окисление цитрата до оксалоацетата и ацетилкофермента А в цитоплазме, а аконитаза катализирует изомеризацию цитрата до изоцитрата в митохондриях. Низкий уровень внутриклеточного цитрата способствует его реабсорбции в клетку из просвета проксимальных канальцев.

Таким образом, при заболеваниях, ассоциированных со снижением pH мочи или снижением pH внутри клеток, снижается и экскреция цитрата с развитием гипоцитратурии. К таким заболеваниям относят

метаболический ацидоз, тубулярный ацидоз, метаболический синдром, хроническую диарею (вследствие потери бикарбонатов) [35].

К гипоцитратурии могут приводить гипокалиемия и внутриклеточный ацидоз на фоне применения тиазидных диуретиков (потому рекомендован приём цитратных смесей на фоне терапии тиазидами), а также скудное поступление цитрата с пищей при полном отказе от употребления фруктов или при потреблении большого количества животного белка.

Влияние pH мочи на активность антибактериальных препаратов. Значение pH среды влияет на активность большинства антибактериальных препаратов. Фторхинолоны, аминогликозиды, макролиды, котримоксазол и фосфомицин максимально активны при щелочном pH, тогда как тетрациклины, нитрофурантоин и многие бета-лактамы проявляют максимальную активность в более кислых условиях. Активность сульфаметоксазола, оксациллина, амоксициллина, ванкомицина, имипенема и клиндамицина не зависит от pH среды. Целесообразно учитывать данные особенности антибактериальных

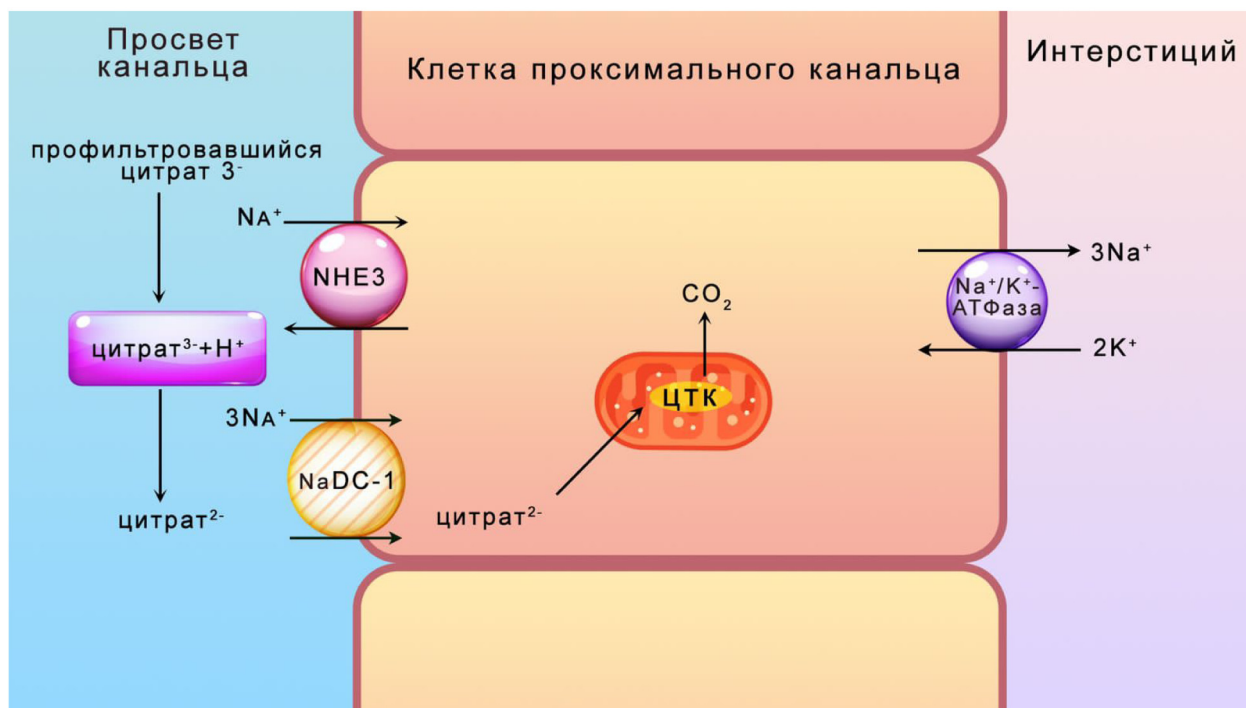


Рисунок 8. Реабсорбция цитрата в проксимальных канальцах. Пояснение: NaDC-1 — натрий-дикарбоксилатный котранспортер

Figure 8. Citrate reabsorption in proximal tubules. NaDC-1 — a sodium dicarboxylate cotransporter

препаратов при выборе протокола терапии для повышения эффективности их использования [36].

Измерение рН мочи в клинической практике. Для понимания исходного статуса и целесообразности проведения модификации рН мочи в качестве инструмента метафилактики необходимо ориентироваться на данные исходной суточной рН-метрии. Европейская ассоциация урологов рекомендует измерять уровень рН в свежесобранной моче 4 раза в день с помощью индикаторных тест-полосок или цифровых рН-метров. Максимальную точность измерения обеспечивают цифровые рН-метры, которые считаются «золотым стандартом» измерения рН мочи [37]. Они позволяют измерять рН с интервалом, равным 0,1, однако имеют ряд недостатков, таких как высокая стоимость и необходимость их периодической калибровки.

Более простым методом определения рН является использование индикаторных тест-полосок. В России доступные в розничной сети индикаторные полоски позволяют измерять рН в пределах от 5,0 до 9,0. Однако у некоторых производителей отсутствуют промежуточные значения в диапазоне между 5,0 и 6,0 и имеется большой шаг измерений в диапазоне от 6,0 до 9,0, равный 0,5, что снижает точность определения и ценность полученных результатов. Более точные результаты измерений могут обеспечивать индикаторные полоски, входящие в комплект упаковки лекарственных препаратов цитратных смесей. Они позволяют определять, в зависимости от производителя, рН в пределах от 5,4 до 7,4 с шагом 0,4 или от 5,6 до 8,0 с шагом 0,3.

Модификация рН мочи с помощью диеты. Пищевой рацион оказывает прямое влияние на рН мочи. Употребление богатой животным белком пищи приводит к ацидификации мочи, а переход на диету со сниженным потреблением животного белка или вегетарианскую сопровождается повышением рН мочи [38].

Степень влияния каждого продукта на рН мочи выражается индексом PRAL (potential renal acid load) — потенциальной кислотной нагрузки на почки. Концепция PRAL была представлена в 1995 году сотрудниками отдела питания и здоровья Научно-исследовательского института детского питания в Дортмунде Thomas Remer

и Friedrich Manz [39]. Она была разработана для практического применения в профилактике рецидивов мочекаменной болезни с помощью диеты или в других областях диетологии. Продукты с положительным PRAL индексом закисляют мочу. PRAL индекс основных продуктов представлен в таблице 1. Для удобства подсчёта можно использовать онлайн-калькуляторы или мобильные приложения, например, «Daily PRAL Calculator» или «PRAL dos alimentos».

Наибольший индекс PRAL имеют продукты с высоким содержанием белка животного происхождения (мясо, рыба, морепродукты, твёрдые сыры). Продукты с отрицательным PRAL индексом (овощи и фрукты), наоборот, повышают рН мочи. Показано, что потребление продуктов с высоким PRAL индексом ассоциировано с увеличением риска образования мочекаменной и кальций-оксалатного уротилиаза. Такая диета сопряжена с повышением экскреции кальция и гипоцитратурией, являющимися основными литогенными нарушениями при формировании кальций-оксалатных конкрементов [40]. Увеличение потребления фруктов и овощей при гипоцитратурии повышает рН мочи и увеличивает суточную экскрецию цитрата, калия и магния, снижая перенасыщение мочи солями мочевой кислоты и оксалата кальция [21]. При вегетарианской диете в сравнении со всеядной диетой ниже риск образования конкрементов из мочевой кислоты [41].

Медикаментозные методы повышения рН мочи. Повышение рН мочи сопряжено с увеличением растворимости мочевой кислоты и цистина, увеличением экскреции мочевого цитрата, поэтому оно считается важным инструментом в лечении данных вариантов уротилиаза. Для повышения рН мочи используются препараты, содержащие лимонную кислоту и её соли (натрия, калия и магния цитраты) и соли угольной кислоты (натрия и калия бикарбонаты). Часто их называют «цитратными смесями» или «щелочными цитратами».

Цитрат инактивирует фосфатзависимую глутаминазу почечных канальцев, что снижает активность аммиогенеза и приводит к повышению рН мочи. Цитратные смеси содержат большое количество лимонной кислоты или её солей, которые обладают практически 100% биодоступностью. Однако только 1,5 – 2% поступившего из

Таблица 1. PRAL индекс популярных продуктов, по T. Remer et al. [39]
Table 1. PRAL index of popular products, according to T. Remer et al. [39]

Вид продукта <i>Product type</i>	PRAL	Вид продукта <i>Product type</i>	PRAL
Напитки: <i>Drinks:</i>		Бобовые: <i>Legumes:</i>	
Разливное пиво <i>Draft beer</i>	-0,2	Фасоль <i>Beans</i>	-3,1
Бутылочное пиво <i>Bottled beer</i>	-0,1	Чечевица <i>Lentils</i>	3,5
Coca-Cola <i>Coca-Cola</i>	0,4	Горох <i>Peas</i>	1,2
Кофе <i>Coffee</i>	-1,4	Мясо и мясопродукты: <i>Meat and meat products:</i>	
Красное вино <i>Red wine</i>	-2,4	Говядина <i>Beef</i>	7,8
Чай <i>Tea</i>	-0,3	Курица <i>Chicken</i>	8,7
Белое вино <i>White wine</i>	-1,2	Сосиски <i>Sausages</i>	6,7
Жиры и масла: <i>Fats and oils:</i>		Свинина <i>Pork</i>	7,9
Сливочное масло <i>Butter</i>	0,6	Индейка <i>Turkey</i>	9,9
Маргарин <i>Margarine</i>	-0,5	Молочные продукты и яйца: <i>Dairy products and eggs:</i>	
Оливковое масло <i>Olive oil</i>	0	Сыр Гауда <i>Gouda Cheese</i>	18,6
Подсолнечное масло <i>Sunflower oil</i>	0	Творог <i>Cottage cheese</i>	8,7
Рыба: <i>Fish:</i>		Сливки <i>Cream</i>	1,2
Треска <i>Cod</i>	7,1	Яйца куриные <i>Chicken eggs</i>	8,2
Пикша <i>Haddock</i>	6,8	Творожный сыр <i>Cottage cheese</i>	4,3
Сельдь <i>Herring</i>	7	Твердый сыр <i>Hard cheese</i>	19,2
Форель <i>Trout</i>	10,8	Мороженое <i>Ice cream</i>	0,6
Фрукты, орехи и соки: <i>Fruits, nuts and juices:</i>		Молоко <i>Milk</i>	0,7
Яблочный сок <i>apple juice</i>	-2,2	Пармезан <i>Parmesan</i>	34,2
Абрикосы <i>Apricots</i>	-4,8	Плавленный сыр <i>Processed cheese</i>	28,7
Бананы <i>Bananas</i>	-5,5	Йогурт <i>Yogurt</i>	1,2
Черная смородина <i>Black currant</i>	-6,5	Сахар и сладости: <i>Sugar and sweets:</i>	
Вишня <i>Cherry</i>	3,6	Мед <i>Honey</i>	-0,3
Виноградный сок <i>Grape juice</i>	-1,0	Сахар <i>Sugar</i>	-0,1
Фундук <i>Hazelnuts</i>	-2,8	Овощи: <i>Vegetables:</i>	
Киви <i>Kiwi</i>	-4,1	Спаржа <i>Asparagus</i>	-0,4
Лимонный сок <i>Lemon juice</i>	-2,5	Брокколи <i>Broccoli</i>	-1,2
Апельсины <i>Oranges</i>	-2,7	Морковь <i>Carrot</i>	-4,9
Персики <i>Peaches</i>	-2,4	Цветная капуста <i>Cauliflower</i>	-4,0
Ананас <i>Pineapple</i>	-2,7	Сельдерей <i>Celery</i>	-5,2
Изюм <i>Raisin</i>	-21,0	Огурец <i>Cucumber</i>	-0,8
Клубника <i>Strawberry</i>	-2,2	Баклажан <i>Eggplant</i>	-3,4
Грецкие орехи <i>Walnuts</i>	6,8	Листья салата <i>Lettuce leaves</i>	-2,5
Арбуз <i>Watermelon</i>	-1,9	Грибы <i>Mushrooms</i>	-1,4
Зерновые продукты: <i>Grain products:</i>		Лук <i>Onion</i>	-1,5
Хлеб из ржаной муки <i>Rye flour bread</i>	4,0	Картофель <i>Potato</i>	-4,0
Хлеб из пшеничной муки <i>Wheat flour bread</i>	3,8	Редис красный <i>Red radish</i>	-3,7
Рис белый <i>White rice</i>	1,7	Томатный сок <i>Tomato juice</i>	-2,8
Пшеничная мука <i>Wheat flour</i>	6,9	Помидоры <i>Tomatoes</i>	-3,1

желудочно-кишечного тракта цитрата выводится с мочой, так как большая его часть метаболизируется в печени. Увеличение мочевого цитрата при терапии цитратными смесями в первую очередь происходит благодаря уменьшению его реабсорбции в дистальных почечных канальцах при повышении pH.

Повышение pH более 6,8 позволяет проводить литолиз мочекислых конкрементов, так как константа диссоциации мочевой кислоты в моче составляет 5,5. Мочевая кислота переходит в растворимую форму вследствие замещения водорода гидроксильных групп пуринового ядра мочевой кислоты щелочными металлами, поступающими из солей лимонной кислоты. Необходимая для достижения указанных значений pH доза цитратной смеси может достигать 6 – 18 г в сутки, следствием чего является высокая натриевая нагрузка, достигающая 3 – 4 г в сутки. Это способствует гиперкальциурии и как следствие возможному образованию кальций оксалатных камней, а также к повышению артериального давления [42].

Повышение pH мочи рекомендуется пациентам с постоянно низким pH мочи и гипоцитратурией при проведении профилактики кальций-оксалатного уролитиаза [43]. Цитрат образует комплексы с кальцием, что уменьшает количество свободного кальция в моче. Также он связывается с поверхностью кристаллов оксалата кальция и фосфата кальция, замедляя их дальнейший рост и агрегацию [30]. В лабораторных условиях было показано, что даже незначительное повышение концентрации цитрата в моче также замедляет рост кристаллов фосфата [44].

С учётом риска развития гиперкальциурии вследствие высокой натриевой нагрузки следует отдавать предпочтение цитратным смесям с низким содержания натрия. Эффективность коррекции гипоцитратурии с помощью монотерапии лимонной кислотой несколько снижается за счёт создаваемой ею кислотной нагрузки, поэтому предпочтение отдаётся цитратам калия и магния. Целесообразность долгосрочного применения калия цитрата при проведении метафилактики МКБ показана во многих, в том числе рандомизированных, исследованиях [45]. Однако такой терапии придерживается только около 13%

пациентов [46]. Низкая приверженность терапии обусловлена многими причинами, в том числе побочными эффектами в виде болей в животе, диареи и высокой стоимости лечения. Для повышения pH мочи может применяться цитрат магния, однако его приём в эффективных терапевтических дозировках так же сопряжён с высокой частотой развития диареи.

Применение цитратных смесей может приводить к обострению гиперацидного гастрита и язвенной болезни желудка, что ограничивает их применение у ряда пациентов. Целесообразно одновременное проведение гастропротективной терапии ингибиторами протонной помпы и препаратами, увеличивающими уровень простагландина E2 в слизистой оболочке желудка. В качестве альтернативы цитратным смесям можно рассматривать натрия бикарбонат (пищевую соду), который является доступным и недорогим средством. Негативной стороной монотерапии бикарбонатом натрия является существенное повышение экскреции натрия [42].

Выраженное повышение pH мочи наблюдается при применении ингибиторов фермента карбоангидразы, которыми являются диуретики ацетазоламид (препарат диакарб) и метазоламид (не зарегистрирован в Российской Федерации). Ингибиторы карбоангидраз приводят к уменьшению образования и диссоциации угольной кислоты в проксимальных канальцах, вследствие чего уменьшается поступление в кровь бикарбоната, необходимого для пополнения щелочных резервов крови, и дефициту протонов водорода в эпителиальных клетках канальца (рис. 9).

Дефицит протонов приводит к снижению активности Na^+/H^+ -транспортера, вследствие чего в просвете канальцев возникает избыток катионов натрия и дефицит протонов водорода. Натрий выводится с изоосмотическим количеством воды, что приводит к увеличению диуреза. Дефицит протонов в просвете канальцев приводит к уменьшению его связывания с находящимся в избытке в почечном фильтрате бикарбонатом с образованием угольной кислоты. Поэтому дефицит протонов в итоге приводит к избытку бикарбоната, который начинает выводиться с мочой, в итоге, повышая её pH. Недостаточное восполнение бикарбонатного буфера крови может

привести к развитию гиперхлоремического ацидоза.

Ингибиторы карбоангидразы применяются при лечении хронической сердечной недостаточности, отёчном синдроме, повышении внутричерепного давления, глаукоме, эпилепсии. Высокие дозы эффективно повышают pH мочи. Было показано, что ацетозоламид в дозе 500 мг при применении через каждые 6 часов увеличил средний показатель pH мочи с 5,9 до 7,2 [47]. Плохая переносимость пациентами ацетозоламида ограничивает его применение в качестве подщелачивающего мочу средства у пациентов с мочекаменной болезнью. Так, вследствие развития побочных эффектов половина пациентов с мочекаменными и цистиновыми конкрементами не смогла продолжить терапию препаратом в дозе 500 мг в сутки с целью усиления подщелачивающего эффекта те-

рапии [48]. Теоретически терапия высокими дозами ингибиторов карбоангидразы может быть полезна при назначении высоких доз препаратов, кристаллизующихся в кислой моче, например, метотрексата, так низкая его растворимость в кислой моче может привести к кристаллизации препарата в почечных канальцах с развитием острой почечной недостаточности. Однако ввиду риска развития внутриклеточного ацидоза не рекомендуется проводить терапию высокими дозами препарата более 48 часов [49].

Медикаментозные методы снижения pH мочи. Длительная ацидификация мочи рассматривается в качестве одного из инструментов метафилактики инфекционного нефролитиаза, поскольку образование таких камней происходит при pH мочи выше 6,8. Считается, что снижение pH ниже этих значений препятствует формированию

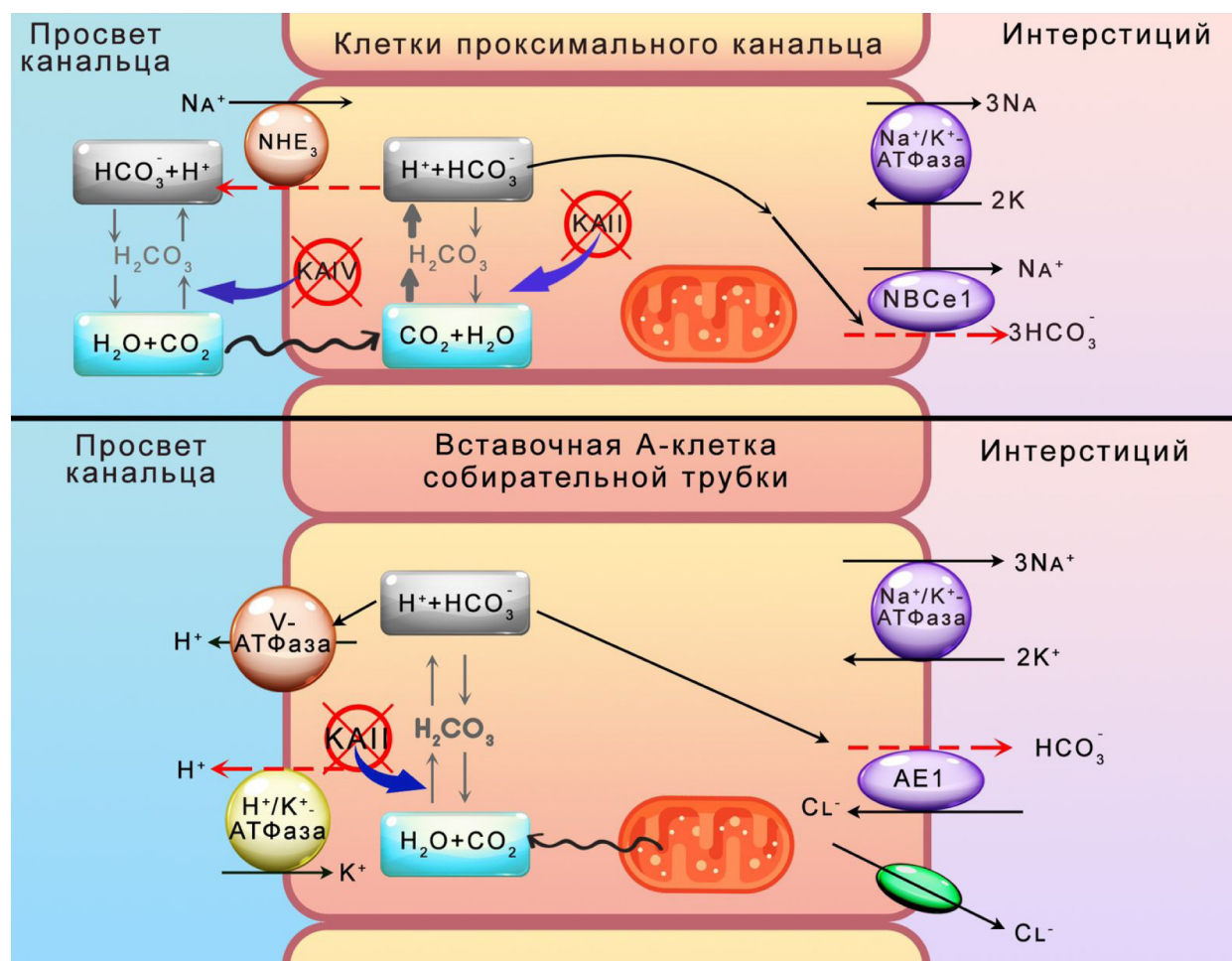


Рисунок 9. Механизм действия ингибиторов карбоангидразы в проксимальном канальце и в собирательных трубках

Figure 9. Acting mechanism of carbonic anhydrase inhibitors in the proximal tubule and collecting tubes

инфекционных конкрементов [50]. Также известно, что кислая среда оказывает ингибирующее действие на бактериальную флору, однако рассчитывать на значимый эффект нельзя, поскольку он возникает при недостижимых *in vivo* значениях рН мочи менее 4,5 [51]. На практике даже снижение рН менее 6,8 у пациентов с персистирующей уреазопродуцирующей флорой в моче при инфекционном нефролитиазе представляет собой сложную задачу.

В качестве препаратов для ацидификации мочи рассматриваются L-метионин, аскорбиновая кислота, аммония хлорид [52]. L-метионин представляет собой незаменимую аминокислоту, участвующую в обмене серосодержащих аминокислот, адреналина, креатинина, цианкобаламина, аскорбиновой и фолиевой кислот, гормонов, ферментов. Он обладает высокой биодоступностью и в небольшом количестве выделяется с мочой. Прием здоровыми добровольцами 1500 мг L-метионина в день приводил к снижению рН мочи и насыщению её брусничным и струвическим [53]. 10-летнее наблюдение за 19 пациентами со струвическими камнями показало, что длительное применение L-метионина в дозе 1500 – 3000 мг в сутки позволило снизить частоту рецидивирования камнеобразования. Исследование мочи каждые три месяца у этих пациентов демонстрировало снижение её рН и увеличение суточной экскреции ингибиторов камнеобразования цитрата, магния, калия [51]. Однако целесообразность рутинного применения L-метионина для профилактики инфекционного нефролитиаза вызывает сомнения ввиду отсутствия значимых исследований по оценке эффективности препарата и его слабого влияния на рН мочи при приеме в рекомендуемой дозировке (до 1500 мг в сутки) [54].

В качестве альтернативы L-метионину рассматривается аммония хлорид. Описаны результаты длительного перорального приема раствора аммония хлорида в дозе до 3 г в сутки 11 пациентами с инфекционным нефролитиазом в течение 32 месяцев, на протяжении которых отмечалось значимое снижение рН мочи [53]. Однако широкое применение аммония хлорида ограничено риском развития такого серьезного осложнения, как метаболический ацидоз. В России в качестве лекарственного препарата аммония хлорид не зарегистрирован.

В качестве ещё одного средства для ацидификации мочи рассматривалась аскорбиновая кислота. Однако исследования показали отсутствие значимого влияния её перорального приема и парентерального введения на кислотность мочи [55, 56].

Обсуждение

В настоящий момент не вызывает сомнений, что рН мочи оказывает значительное влияние на процессы камнеобразования. Необходимость проведения оценки рН мочи у больных уролитиазом и при необходимости его коррекция отражена в клинических рекомендациях по ведению пациентов с МКБ [43, 58].

Хорошо изучена роль длительной ацидификации мочи. Снижение рН мочи ниже 5,5 (ниже константы диссоциации мочевой кислоты в моче) является главной причиной образования мочекислых конкрементов. Такое стойкое снижение рН мочи наблюдается у пациентов с избыточным весом вследствие развития гиперинсулинемии и инсулинорезистентности вследствие висцерального ожирения, нарушения экскреции аммония и подкисления мочи в проксимальных канальцах.

Также причиной длительного снижения рН может быть рацион питания. Современная диета западного типа отличается дефицитом фруктов и овощей и чрезмерным потреблением продуктов животного происхождения. Это приводит к накоплению неметаболизируемых анионов — диетическому метаболическому ацидозу. В ответ реализуются ренальные компенсаторные механизмы, направленные на восстановление кислотно-щелочного баланса: удаление неметаболизируемых анионов, сохранение цитрата, усиление почечного аммиагенеза, и выделение ионов аммония. Эти адаптивные процессы снижают рН мочи и способствуют литогенным изменениям в составе мочи, включающим гипоцитратурию, гиперкальциурию, потерю азота и фосфатов. Поэтому снижение рН мочи ниже 5,8 считается одним фактором образования кальций-оксалатных конкрементов, несмотря на то что камни из оксалата кальция могут образовываться при любых значениях рН мочи.

Повышение рН достигается путём изменения пищевого рациона (снижения потребления животного белка и увели-

чением потребления фруктов и овощей) и применением цитратных смесей, реже — бикарбоната натрия. Следует отметить, что длительная терапия цитратными смесями ограничена риском развития гастродуоденопатии и натриевой нагрузки. Для патогенетической коррекции нарушений кислотности мочи у пациентов с избыточным весом, сахарным диабетом 2 типа необходимо проводить лечение данных заболеваний.

Целевой диапазон pH мочи при проведении профилактики мочекаислого уролитиаза определен в пределах 6,0 – 6,5, при проведении литолиза таких конкрементов — в пределах 6,8 – 7,2. Повышение pH выше этих цифр при проведении литолиза нецелесообразно, так как сопряжено с повышением риска образования кальций-фосфатных конкрементов.

Пациентам с кальций-оксалатным нефролитиазом, имеющим постоянно низкий уровень pH (ниже 5,8), целесообразно повышение pH мочи до величин профилактического диапазона 6,0 – 6,5. Более высоких значений pH в пределах 7,0 – 8,0 необходимо достигать пациентам с цистиновым нефролитиазом, поскольку растворимость цистина существенно увеличивается при pH выше 7,5.

В условиях высоких значений pH происходит формирования кальций-фосфатных и инфекционных конкрементов. Таким пациентам целесообразно снижение pH мочи ниже литогенного показателя 6,5. Однако возможности медикаментозной ацидификации мочи существенно ограничены

ввиду низкой эффективностью доступного в клинической практике препарата (метионина).

Выводы

1. Показатель pH мочи является одним из маркеров, свидетельствующих о наличии патологических изменений как в организме в целом, так и в мочевыделительной системе в частности. Это один из ключевых параметров, определяющих литогенные свойства мочи, и оказывающий значительное влияние на формирование всех типов конкрементов.

2. Определение pH мочи является важным этапом обследования пациентов с уролитиазом и должно проводиться 3 – 4 раза в день с помощью индикаторных тест-полосок или электронных pH-метров.

3. Поддержание pH мочи в её нелитогенном диапазоне с учётом состава конкремента должно применяться в качестве инструмента профилактики рецидива.

4. В клинической практике доступны немедикаментозные (модификация пищевого рациона) и демонстрирующие более высокую эффективность медикаментозные методы (назначение щелочных цитратов), которые успешно применяются для повышения pH мочи при проведении метафилактики мочекаислых, кальций-оксалатных и цистиновых конкрементов.

5. Вместе с этим следует признать, что в настоящий момент в арсенале уролога отсутствуют средства, позволяющие безопасно проводить длительную и эффективную ацидификацию pH мочи.

Список литературы | References

- 1 Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters AC. *Campbell-Walsh Urology: 4-Volume Set*. 11th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2015. ISBN-10: 1455775673.
- 2 Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol*. 2017;35(9):1301-20. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2008-6>
- 3 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*. 202;39(10):3939-44. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03729-y>
- 4 Rule AD, Lieske JC, Li X, Melton LJ 3rd, Krambeck AE, Bergstralh EJ. The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(12):2878-86. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013091011>
- 5 Turney BW, Reynard JM, Noble JG, Keoghane SR. Trends in urological stone disease. *BJU Int*. 2012;109(7):1082-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10495.x>
- 6 Ferraro PM, Curhan GC, D'Addessi A, Gambaro G. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature. *J Nephrol*. 2017;30(2):227-33. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0283-8>
- 7 Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol*. 2010;23 Suppl 16:S165-9. PMID: 21170875
- 8 Cicerello E. Uric acid nephrolithiasis: An update. *Urologia*. 2018;85(3):93-8. <https://doi.org/10.1177/0391560318766823>
- 9 Laube N, Berg W. Praxisorientiertes Kompendium. *Uro-News*. 2013;17(11):47-49. <https://doi.org/10.1007/s00092-013-0411-x>

- 10 Rennke HG, Denker BM. *Renal Pathophysiology: The Essentials*. 5th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. ISBN-10: 1975109597.
- 11 Murayama T, Taguchi H. The role of the diurnal variation of urinary pH in determining stone compositions. *J Urol*. 1993;150(5 Pt 1):1437-9.
[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35801-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35801-9)
- 12 Simpson DP. Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am J Physiol*. 1983;244(3):F223-34.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.1983.244.3.F223>
- 13 Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(5):274-85.
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.33>
- 14 Strohmaier WL, Wrobel BM, Schubert G. Overweight, insulin resistance and blood pressure (parameters of the metabolic syndrome) in uric acid urolithiasis. *Urol Res*. 2012;40(2):171-5.
<https://doi.org/10.1007/s00240-011-0403-9>
- 15 Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(5):883-8.
<https://doi.org/10.2215/CJN.00670207>
- 16 Spatola L, Ferraro PM, Gambaro G, Badalamenti S, Dauriz M. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: insulin resistance in focus. *Metabolism*. 2018;83:225-33.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.008>
- 17 Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Мазуренко Д.А., Гусейнов М.А., Тагиров Н.С. Мочекаменная болезнь и метаболический синдром. Патфизиология камнеобразования. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;(1):66-75.
Gajiyev N.K., Malkhasyan V.A., Mazurenko D.V., Guseynov M.A., Tagirov N.S. Urolithiasis and metabolic syndrome. The pathophysiology of stone formation. *Experimental and Clinical Urology*. 2018;(1):66-75. (In Russ.)
<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2018-9-1-66-75>
- 18 Patschan D, Patschan S, Ritter O. Chronic Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(6):812-22.
<https://doi.org/10.1159/000510829>
- 19 Bambach CP, Robertson WG, Peacock M, Hill GL. Effect of intestinal surgery on the risk of urinary stone formation. *Gut*. 1981;22(4):257-63.
<https://doi.org/10.1136/gut.22.4.257>
- 20 Knudsen L, Marcussen H, Fleckenstein P, Pedersen EB, Jarum S. Urolithiasis in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1978;13(4):433-6.
<https://doi.org/10.3109/00365527809181917>
- 21 Lin PH, Ginty F, Appel LJ, Aickin M, Bohannon A, Garner P, Barclay D, Svetkey LP. The DASH diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults. *J Nutr*. 2003;133(10):3130-6.
<https://doi.org/10.1093/jn/133.10.3130>
- 22 Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, Schianchi T, Bosi S, Adorni G, Ridolo E, Guerra A, Allegri F, Novarini A, Borghi L. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int*. 2004;66(6):2402-10.
<https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.66029.x>
- 23 Schwartz BF, Stoller ML. Nonsurgical management of infection-related renal calculi. *Urol Clin North Am*. 1999;26(4):765-78, viii.
[https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70217-2](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70217-2)
- 24 Parsons CL, Stauffer C, Mulholland SG, Griffith DP. Effect of ammonium on bacterial adherence to bladder transitional epithelium. *J Urol*. 1984;132(2):365-6.
[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)49628-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)49628-5)
- 25 Jones BD, Mobley HL. Genetic and biochemical diversity of ureases of *Proteus*, *Providencia*, and *Morganella* species isolated from urinary tract infection. *Infect Immun*. 1987;55(9):2198-203.
<https://doi.org/10.1128/iai.55.9.2198-2203.1987>
- 26 Flannigan R, Choy WH, Chew B, Lange D. Renal struvite stones--pathogenesis, microbiology, and management strategies. *Nat Rev Urol*. 2014;11(6):333-41.
<https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.99>
- 27 Dhayat NA, Gradwell MW, Pathare G, Anderegg M, Schneider L, Luethi D, Mattmann C, Moe OW, Vogt B, Fuster DG. Furosemide/Fludrocortisone Test and Clinical Parameters to Diagnose Incomplete Distal Renal Tubular Acidosis in Kidney Stone Formers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(9):1507-1517.
<https://doi.org/10.2215/CJN.01320217>
- 28 Антонов В.Г., Карпищенко А.И. Кислотно-основное состояние. В кн.: *Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы*. Под ред.: А.И. Карпищенко. 3-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. ISBN: 978-5-9704-2958-7.
Antonov V.G., Karpishchenko A.I. Acid-base state. In: Karpishchenko A.I., editor. *Medical laboratory diagnostics: Programs and algorithms*. 3rd edition, reprint and additional. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.) ISBN: 978-5-9704-2958-7.
- 29 Welshman SG, McGeown MG. Urinary citrate excretion in stone-formers and normal controls. *Br J Urol*. 1976;48(1):7-11.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1976.tb02731.x>
- 30 Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol*. 2009;11(3):134-44.
PMCID: [PMC2777061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2777061/)
- 31 Fegan J, Khan R, Poindexter J, Pak CY. Gastrointestinal citrate absorption in nephrolithiasis. *J Urol*. 1992;147(5):1212-4.
[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37520-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37520-1)
- 32 Unwin RJ, Capasso G, Shirley DG. An overview of divalent cation and citrate handling by the kidney. *Nephron Physiol*. 2004;98(2):p15-20.
<https://doi.org/10.1159/000080259>
- 33 Zacchia M, Preisig P. Low urinary citrate: an overview. *J Nephrol*. 2010;23 Suppl 16:S49-56.
PMID: [21170889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21170889/)
- 34 Hamm LL, Alpern RJ. Regulation of acid-base balance, citrate, and urine pH. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, editors. *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*. Lippincott-Raven; Philadelphia: 1996. ISBN-13: 978-0781702638.
- 35 Domrongkitchaiporn S, Stichtantrakul W, Kochakarn W. Causes of hypocitraturia in recurrent calcium stone formers: focusing on urinary potassium excretion. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(4):546-54.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.06.008>
- 36 Yang L, Wang K, Li H, Denstedt JD, Cadieux PA. The influence of urinary pH on antibiotic efficacy against bacterial uropathogens. *Urology*. 2014;84(3):731.e1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.04.048>

- 37 Ilyas R, Chow K, Young JG. What is the best method to evaluate urine pH? A trial of three urinary pH measurement methods in a stone clinic. *J Endourol.* 2015;29(1):70-4. <https://doi.org/10.1089/end.2014.0317>
- 38 Welch AA, Mulligan A, Bingham SA, Khaw KT. Urine pH is an indicator of dietary acid-base load, fruit and vegetables and meat intakes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk population study. *Br J Nutr.* 2008;99(6):1335-43. <https://doi.org/10.1017/S0007114507862350>
- 39 Remer T, Manz F. Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc.* 1995;95(7):791-7. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(95\)00219-7](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(95)00219-7)
- 40 Trinchieri A, Maletta A, Lizzano R, Marchesotti F. Potential renal acid load and the risk of renal stone formation in a case-control study. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(10):1077-80. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.155>
- 41 Siener R, Hesse A. The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation. *Eur J Nutr.* 2003;42(6):332-7. <https://doi.org/10.1007/s00394-003-0428-0>
- 42 Pinheiro VB, Baxmann AC, Tiselius HG, Heilberg IP. The effect of sodium bicarbonate upon urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Urology.* 2013;82(1):33-7. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2013.03.002>
- 43 Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, Monga M, Penniston KL, Preminger GM, Turk TM, White JR; American Urological Association. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol.* 2014;192(2):316-24. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.006>
- 44 Rimer JD, Sakhaee K, Maalouf NM. Citrate therapy for calcium phosphate stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(2):130-139. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000474>
- 45 Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CY. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 1993;150(6):1761-4. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35888-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35888-3)
- 46 Dauw CA, Yi Y, Bierlein MJ, Yan P, Alruwaily AF, Ghani KR, Wolf JS Jr, Hollenbeck BK, Hollingsworth JM. Factors Associated With Preventive Pharmacological Therapy Adherence Among Patients With Kidney Stones. *Urology.* 2016;93:45-9. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2016.03.030>
- 47 Shamash J, Earl H, Souhami R. Acetazolamide for alkalinisation of urine in patients receiving high-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1991;28(2):150-1. <https://doi.org/10.1007/BF00689708>
- 48 Sterrett SP, Penniston KL, Wolf JS Jr, Nakada SY. Acetazolamide is an effective adjunct for urinary alkalization in patients with uric acid and cystine stone formation recalcitrant to potassium citrate. *Urology.* 2008;72(2):278-81. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2008.04.003>
- 49 Van Berkel MA, Elefritz JL. Evaluating off-label uses of acetazolamide. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(8):524-531. <https://doi.org/10.2146/ajhp170279>
- 50 Jarrar K, Boedeker RH, Weidner W. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. *Ann Urol (Paris).* 1996;30(3):112-7. PMID: 8766146
- 51 Bibby JM, Hukins DW. Acidification of urine is not a feasible method for preventing encrustation of indwelling urinary catheters. *Scand J Urol Nephrol.* 1993;27(1):63-5. <https://doi.org/10.3109/00365599309180415>
- 52 Wall I, Tiselius HG. Long-term acidification of urine in patients treated for infected renal stones. *Urol Int.* 1990;45(6):336-41. <https://doi.org/10.1159/000281732>
- 53 Siener R, Struwe F, Hesse A. Effect of L-Methionine on the Risk of Phosphate Stone Formation. *Urology.* 2016;98:39-43. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2016.08.007>
- 54 Karki N, Leslie SW. Struvite And Triple Phosphate Renal Calculi. 2022 May 27. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Bookshelf ID: NBK568783
- 55 Barton CH, Sterling ML, Thomas R, Vaziri ND, Byrne C, Ryan G. Ineffectiveness of intravenous ascorbic acid as an acidifying agent in man. *Arch Intern Med.* 1981;141(2):211-2. PMID: 7458517
- 56 Hetey SK, Kleinberg ML, Parker WD, Johnson EW. Effect of ascorbic acid on urine pH in patients with injured spinal cords. *Am J Hosp Pharm.* 1980 Feb;37(2):235-7. PMID: 7361797
- 57 Skolarikos A, Neisius A, Petřík A, Somani B, Thomas K, Gambaro G. Urolithiasis. In: *EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022.* ISBN 978-94-92671-16-5. URL: <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>

Сведения об авторах | Information about the authors

Нариман Казиханович Гаджиев — доктор медицинских наук; заместитель директора по медицинской части (урология) Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ» г. Санкт-Петербург, Россия

Nariman K. Gadzhiev — M.D., Dr.Sc.(Med.); Deputy CEO for Medical (Urology), Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6255-0193>
nariman.gadzhiev@gmail.com

Виталий Аркадьевич Гелиг — врач-уролог урологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ» г. Санкт-Петербург, Россия

Vitalii A. Gelig — M.D.; Urologist, Urology Division, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4876-183X>
vgelig@yandex.ru

Анна Вячеславовна Кутина — кандидат медицинских наук; заведующая лабораторией физиологии почки и водно-солевого обмена ФГБУН «ИЭФБ РАН» г. Санкт-Петербург, Россия

Anna V. Kutina — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Leading Researcher, Laboratory of Renal Physiology and Water-Salt Balance, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry — the Russian Academy of Science
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8970-9854>
kutina_anna@mail.ru

Иван Александрович Горгоцкий — кандидат медицинских наук; врач-уролог урологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ»

г. Санкт-Петербург, Россия

Ivan A. Gorgotskiy — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, Urology Division, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-7860-0626>

igorgotsky@gmail.com

Анатолий Иванович Карпищенко — доктор медицинских наук, профессор; руководитель сектора клинической лабораторной диагностики и метрологии организационно-методического отдела мониторинга качества медицинской деятельности СПб ГБУЗ МИАЦ Санкт-Петербург, Россия

Anatoly I. Karpishchenko — M.D., Dr.Sc.(Med.), Full Prof.; Head, Clinical Laboratory Diagnostics and Metrology Sector, Organizational and Methodological Department for Monitoring the Quality of Medical Activity, St. Petersburg State Medical Institution «Medical Information and Analytical Center»

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2491-095X>

anatolykarpishenko@yandex.ru

Дмитрий Сергеевич Горелов — врач-уролог отделения дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии НИЦ урологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

Dmitry S. Gorelov — M.D.; Urologist, ESWL and Endovideosurgery Division, Research Center of Urology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-7592-8167>

dsgorelov@mail.ru

Игорь Владимирович Семенякин — доктор медицинских наук; врач-уролог Клинико-диагностического центра МЕДСИ

г. Москва, Россия

Igor V. Semenyakin — M.D., Dr.Sc.(Med.); MEDSI Clinical and Diagnostic Center

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-3246-7337>

dr.Semeniakin@gmail.com

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

г. Санкт-Петербург, Россия

Dmitry D. Shkarupa — M.D., Dr.Sc.(Med); Deputy Director for Medical Care Organization, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-0489-3451>

shkarupa.dmitry@mail.ru

Александр Николаевич Закуцкий — кандидат медицинских наук; врач-уролог Центра Stonelab Многопрофильной клиники ОсНова

г. Санкт-Петербург, Россия

Alexander N. Zakutsky — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, Stonelab Centre, Multidisciplinary Clinic OsNova

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-7328-8082>

alexzac@list.ru

Олег Владимирович Кулешов — кандидат медицинских наук; заведующий отделением анестезиологии – реанимации Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ»

г. Санкт-Петербург, Россия

Oleg V. Kuleshov — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Anesthesiology – Intensive Care Division, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-5177-2527>

o.v.kuleshov@mail.ru



Андрогенная депривационная терапия и особенности гормонального статуса у мужчин с COVID-19

© Армаис А. Камалов, Дмитрий А. Охоботов, Ольга Ю. Нестерова, Андрей А. Стригунов, Александр С. Тивтикян

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

Аннотация

Более тяжёлое течение новой коронавирусной инфекции у мужчин по сравнению с женской половиной населения привели к детальному изучению гормонального статуса мужчин с COVID-19. Наиболее ранние работы, посвящённые данному вопросу, были сосредоточены на изучении заболеваемости и тяжести течения COVID-19 в зависимости от приёма андрогенной депривационной терапии. При этом разные классы андрогенной депривационной терапии по-разному влияют на концентрацию андрогенов, что не всегда учитывалось при анализе. В связи с этим нами был проведён обзор имеющихся литературных данных с прицельным изучением работ, включавших андрогенную депривационную терапию, односторонне влияющую на концентрацию мужских половых гормонов. Дополнительно были проанализированы работы, сосредоточенные на взаимосвязи COVID-19 и андрогенов (тестостерона и дигидротестостерона).

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; тестостерон; дигидротестостерон; антиандрогенный эффект
Аббревиатуры: ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2); андрогенная депривационная терапия (АДТ); гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ); дигидротестостерон (ДГТ); ингибитор активатора плазминогена-1 (ПАИ-1); ингибиторы 5-альфа-редуктазы (5-АРИ); интерлейкин-6 (ИЛ-6); отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); рак предстательной железы (РПЖ); тестостерон (Т); тканевой активатор плазминогена (tPA); трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** А.А. Камалов — концепция и разработка дизайна исследования, научное руководство, критический обзор; Д.А. Охоботов — концепция и разработка дизайна исследования, научное редактирование; О.Ю. Нестерова, А.А. Стригунов — обзор публикаций, анализ данных, написание текста рукописи; А.С. Тивтикян — обзор публикаций, анализ данных.

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

Поступила в редакцию: 11.08.2022. **Принята к публикации:** 08.11.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Камалов А.А., Охоботов Д.А., Нестерова О.Ю., Стригунов А.А., Тивтикян А.С. Андрогенная депривационная терапия и особенности гормонального статуса у мужчин с COVID-19. *Вестник урологии*. 2022;10(4):141-154. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-141-154.

Androgen deprivation therapy and hormonal status in men with COVID-19

© Armais A. Kamalov, Dmitry A. Ohobotov, Olga Yu. Nesterova, Andrey A. Strigunov, Alexander S. Tivtikyan

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

Abstract

Severe course of COVID-19 among men compared to the female led to a detailed study of the hormonal status of men with COVID-19. The earliest works about this focused on the incidence and severity of COVID-19 depending on the intake of androgen deprivation therapy. At the same time, different classes of androgen deprivation therapy have different effects on androgen concentration that was not always considered in the analysis. In this regard, we conducted a review of the available literature data with a targeted study of works that included androgen deprivation therapy with a unidirectional effect on the concentration of male sex hormones. In addition, we conducted a review of studies focused on the relationship between COVID-19 and androgens (testosterone and dihydrotestosterone).

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; testosterone; dihydrotestosterone; antiandrogen effect

Abbreviations: angiotensin converting enzyme 2 (ACE2); transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2); androgen deprivation therapy (ADT); prostate cancer (PC); testosterone (T); dihydrotestosterone (DHT); gonadotropin-releasing hormone (GnRH); 5- α -reductase inhibitors (5-ARI); intensive care unit (ICU); interleukin-6 (IL-6); tissue plasminogen activator (tPA); plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest. **Authors' contribution.** A.A. Kamalov — scientific supervision, critical review, study concept, study design development; D.A. Ohobotov — study concept, study design development, scientific editing; O.Y. Nesterova — literature review, data analysis, drafting the manuscript; A.A. Strigunov — literature review, data analysis, drafting the manuscript; A.S. Tivtikyan — literature review, data analysis.

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

Received: 08/11/2022. **Accepted:** 11/08/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Kamalov A.A., Ohobotov D.A., Nesterova O.Yu., Strigunov A.A., Tivtikyan A.S. Androgen deprivation therapy and hormonal status in men with COVID-19. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):141-154. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-141-154.

Введение

В декабре 2019 года в Китае произошла вспышка пневмонии, вызванной неизвестным вирусом, который уже в начале января 2020 году был идентифицирован как представитель семейства коронавирусов, названный SARS-CoV-2. С первых дней было понятно, что вирус отличается чрезвычайно высокой контагиозностью и часто протекает в тяжёлой форме, в результате чего 11 марта 2020 года было объявлено о начале пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)¹.

Более тяжёлое течение заболевания среди мужчин по сравнению с женской половиной населения привели к детальному изучению гормонального статуса мужчин с COVID-19 [1]. Необходимость оценки андрогенного статуса ещё более укрепилась после подтверждения информации о непосредственном влиянии андрогенов на экспрессию сразу двух необходимых для проникновения SARS-CoV-2 в клетку белков, ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) и трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) [2, 3]. В результате одним из направлений поиска патогенетических методов лечения COVID-19 стали исследования андрогенов и антиандрогенов [4]. Первые работы, посвящённые данному вопросу, были проведены преимущественно ретроспективно, включая в себя пациентов, принимающих андрогенную депривационную терапию (АДТ), направленную на подавление действия андрогенов на разных уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [5, 6].

На сегодняшний день существует несколько групп препаратов, относящихся к АДТ, каж-

дая из которых по-разному влияет на концентрацию андрогенов (табл. 1) [5, 7 – 10].

Для определения влияния АДТ на заболеваемость и тяжесть течения COVID-19 был проведён ряд независимых исследований [6, 11]. Первой работой, посвящённой данному вопросу, стало исследование, проведённое итальянскими учёными под руководством М. Montopoli в августе 2020 года. Из 5273 пациентов, принимающих АДТ, лишь у 4 мужчин (0,07%) был зафиксирован COVID-19. Таким образом было установлено, что для пациентов с раком предстательной железы (РПЖ), принимающих АДТ, риск инфицирования SARS-CoV-2 в 4 раза меньше, чем для пациентов, не принимающих АДТ, в результате чего исследователями был сделан вывод о снижении восприимчивости к SARS-CoV-2 на фоне АДТ, включающей агонисты и антагонисты ГнРГ и антиандрогены [6].

Вследствие чрезмерно низкого процента заболевших COVID-19 пациентов, принимающих АДТ в исследовании М. Montopoli et al. (2020), последовало несколько комментариев на проведённую работу [12 – 15]. Так, более высокий процент заражения SARS-CoV-2 среди пациентов, принимающих АДТ (отдельно или в комбинации с химиотерапевтическими препаратами или антиандрогенами) был получен в работе О. Caffo et al. (2020). Среди 1949 больных метастатическим РПЖ, принимающих описанную АДТ, у 1,8% пациентов диагностирован COVID-19, что более чем в 20 раз превышало частоту заболеваемости, полученную в работе М. Montopoli et al. (2020). Полученные данные указывали на неблагоприятную функцию АДТ в отношении исхода COVID-19,

¹ World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Accessed on October 19, 2022.

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

Таблица 1. Подходы к андрогенной депривационной терапии
Table 1. Approaches to androgen deprivation therapy

Группа АДТ <i>ADT groups</i>	Механизм действия <i>Mechanism of action</i>	Влияние на андрогены <i>Effect on androgens</i>
Антиандрогены: <i>Antiandrogens:</i>		
стероидные <i>steroid</i> нестероидные <i>non-steroidal</i>	Конкурентное связывание с рецепторами андрогенов <i>Competitive binding to androgen receptors</i>	↓ T, ↓ ДГТ ↓ T, ↓ DHT ↑ T, ↑ ДГТ ↑ T, ↑ DHT
Агонисты ГнРГ <i>GnRH Agonists</i>	Десенсибилизация рецепторов ГнРГ <i>Desensitization of GnRH receptors</i>	↓ T, ↓ ДГТ ↓ T, ↓ DHT
Антагонисты ГнРГ <i>GnRH Antagonists</i>	Блокада рецепторов ГнРГ <i>Blockade of GnRH receptors</i>	↓ T, ↓ ДГТ ↓ T, ↓ DHT
Кетоконазол <i>Ketoconazole</i> Абератерона ацетат <i>Abiraterone acetate</i>	Блокада синтеза T <i>Blockade of T synthesis</i>	↓ T, ↓ ДГТ ↓ T, ↓ DHT
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы <i>5-alpha-reductase inhibitors</i>	Блокада синтеза ДГТ <i>Blockade of DHT synthesis</i>	↑ T, ↓ ДГТ ↑ T, ↓ DHT

Примечание. АДТ — андрогенная депривационная терапия; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ДГТ — дигидротестостерон; T — тестостерон

Note. ADT — androgen deprivation therapy; GnRH — gonadotropin-releasing hormone; DHT — dihydrotestosterone; T — testosterone

однако в связи с отсутствием необходимой контрольной группы (пациенты с РПЖ без АДТ), а также различным влиянием применяемой АДТ на концентрацию андрогенов, было необходимо дальнейшее изучение данного вопроса [13].

Цель исследования: провести обзор имеющихся литературных данных, посвящённых использованию различных типов АДТ, а также особенностям андрогенного статуса при COVID-19.

Алгоритм литературного поиска

Поиск необходимой литературы был проведён в базе данных Medline, в российской научной библиотеке eLibrary.ru и в поисковой системе «Google Scholar». Для литературного поиска были использованы следующие запросы: (androgen-deprivation therapy AND COVID-19; testosterone AND COVID-19; dihydrotestosterone AND COVID-19) для англоязычных статей и (андрогенная депривационная терапия и COVID-19; тестостерон и COVID-19, дигидротестостерон и COVID-19) для русскоязычных статей.

Андрогенная депривационная терапия

Антиандрогены и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). В исследовании, проведённом на швейцарской

популяции пациентов под руководством R. Gedeberg в 2021 году, была впервые изучена частота летальных исходов среди пациентов с РПЖ, принимающих монотерапию бикалутамидом (n = 5034) (↑ тестостерон (T), ↑ дигидротестостерон (ДГТ)) или агонистами ГнРГ (n = 4788) (↓ T, ↓ ДГТ) в период с 2015 по 2020 год. При корректировке частоты смертности с учётом возраста пациентов и индекса коморбидности было показано, что агонисты ГнРГ не влияют на частоту смертности, в то время как приём бикалутамида ассоциирован со снижением смертности в 1,031 раз. Полученные данные косвенно указывали на защитное действие повышенных T и ДГТ на фоне терапии нестероидными антиандрогенами, в то время как пониженные T и ДГТ на фоне терапии агонистами ГнРГ были ассоциированы с летальным исходом в период пандемии [16].

Антиандрогены. Данные о потенциально негативной функции андрогенов [13] в течении COVID-19 дали начало целому ряду исследований в отношении антиандрогенной терапии в качестве лечения в остром периоде COVID-19. Так, было показано, что селективный нестероидный антагонист андрогенных рецепторов, проксалутамид снижал риск госпитализации мужчин с COVID-19 на 91,0% [17]. Однако результаты

2 фазы клинических испытаний опровергли высказываемые ранее предположения. Было показано, что длительность госпитализации у пациентов, принимавших энзалутамид в течение одной недели, была значительно выше, чем в контрольной группе пациентов (9 дней и 6 дней соответственно, $p = 0,01$). Помимо этого, пациенты исследуемой группы требовали более длительной респираторной поддержки, а их вероятность выписки была практически в 2 раза меньше, чем у пациентов, не принимающих антиандрогены. Полученные результаты привели исследователей к выводу об отсутствии превентивного или терапевтического эффектов АДТ в отношении COVID-19. Исследователи рекомендовали не использовать данные препараты для профилактики или лечения COVID-19 [18].

Агонисты и антагонисты ГнРГ. Исследование взаимосвязи тяжести COVID-19 и АДТ, имеющей однонаправленное действие на концентрацию Т и ДГТ, у пациентов с РПЖ было проведено под руководством V. G. Patel и опубликовано в июле 2021 года [14]. Из 58 включённых в работу пациентов с РПЖ 22 принимали АДТ, включающую агонисты и антагонисты ГнРГ, одинаково снижающих концентрацию обоих андрогенов, Т и ДГТ. Для пациентов на АДТ, после корректировки с учётом возраста, наличия заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, частота госпитализаций была значительно ниже, чем для пациентов не принимающих АДТ. Аналогичная тенденция наблюдалась для необходимости респираторной поддержки, которая пациентам, принимающим АДТ, требовалась гораздо реже. Таким образом, полученные данные подтвердили гипотезу о защитном влиянии АДТ, снижающей концентрацию Т и ДГТ, на тяжесть течения COVID-19 [14], опровергая при этом косвенные выводы работы швейцарских исследователей [16].

Исследование, проведённое в США относительно влияния АДТ на заболеваемость и тяжесть течения COVID-19, было размещено в качестве препринта в мае 2021 года. АДТ определялась как приём препаратов агонистов ГнРГ или антиандрогенов (как стероидных, так и нестероидных) в течение 6 месяцев до включения в исследование. Было определено 246087 мужчин, протестированных по поводу SARS-CoV-2. Среди них 3057 получали АДТ. В ходе анализа было

показано, что приём АДТ по поводу РПЖ был ассоциирован с меньшим риском заболеваемости COVID-19 по сравнению с онкологическими пациентами, не принимающими АДТ. В отношении тяжести COVID-19 наличие АДТ было ассоциировано с более лёгким течением заболевания [19]. При этом выборка пациентов в отношении типа АДТ была разнородной, однако, по данным исследователей, большинство пациентов принимали агонисты ГнРГ [19], что могло косвенно указывать на защитное действие именно этого вида АДТ, также опровергая результаты швейцарских исследователей [16].

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы (5-АРИ). В рамках изучения влияния ингибиторов 5-АРИ на заболеваемость и тяжесть COVID-19 было проведено исследование с использованием данных британского биобанка. Было показано, что применение 5-АРИ в течение 6-ти месяцев в рамках терапии сопутствующих заболеваний оказывает протективный эффект в отношении восприимчивости COVID-19, уменьшая частоту заболеваемости в 1,25 раз, что, по мнению исследователей, даёт предпосылки назначения данной группы препаратов в рамках комплексной терапии [20]. Полученные результаты были подтверждены в экспериментальном исследовании J. McCoey et al. (2021), где было показано, что симптомы COVID-19 развивались гораздо чаще у пациентов с андрогенной алопецией, не принимающих ($n = 48$) 5-АРИ и реже у принимающих ($n = 48$) [21].

Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования EAT-DUTA AndroCoV, направленного на изучение потенциально полезных эффектов 5-АРИ, дутастерида, были опубликованы в феврале 2021 года. Мужчины с подтверждённым COVID-19 были рандомизированы в 2 группы: 44 пациента в дополнение к стандартной терапии получали плацебо (контрольная группа), а 43 пациента получали дутастерид. Исчезновение симптомов COVID-19 после начала терапии дутастеридом происходило значительно быстрее, чем при назначении плацебо. Клиническое выздоровление через 7 дней после начала терапии в контрольной и исследуемой группах наблюдалось в 82,9 и 97,4% случаев соответственно ($p < 0,0001$). Помимо этого, пациенты, принимающие дутастерид, на 7-ой и 14-ый дни после начала приёма

терапии, имели более низкие концентрации ЛДГ, СОЭ, СРБ, Д-димера по сравнению с контрольной группой, что позволило сделать вывод о возможности безопасно и эффективного назначения 5-АРИ при COVID-19 [22].

На основании накопившихся исследований, посвящённых влиянию АДТ на COVID-19, был проведён мета-анализ, включающий более 50000 пациентов. Заболеваемость и тяжесть течения COVID-19 среди пациентов, принимающих и не принимающих АДТ, оказались сопоставимы. Таким образом, имеющаяся на сегодняшний день тенденция указывает на отсутствие защитного эффекта АДТ при COVID-19. Одновременно с этим приём АДТ не увеличивает риск заражения SARS-CoV-2, в результате чего пациенты с РПЖ в разгар пандемии могут безопасно продолжать приём необходимой терапии [23]. Тем не менее проведённый мета-анализ не учитывал характер проводимой АДТ, что может также объяснять отсутствие влияния проводимой терапии на заболеваемость и тяжесть течения COVID-19. Диаметрально противоположные различия сывороточной концентрации андрогенов в случае приёма разных типов АДТ и, соответственно, предполагаемые аналогичные различия заболеваемости и тяжести течения COVID-19 могут уравнивать друг друга, приводя к незначительным результатам. В связи с этим изучения вопроса влияния различных типов АДТ следует продолжать, учитывая при этом их различное влияние на уровень Т и ДГТ.

Андрогены

Как было сказано выше, регуляция восприимчивости к SARS-CoV-2 принадлежит андрогенам, которые способны увеличивать экспрессию сразу двух необходимых для проникновения вируса рецепторов. Таким образом, логично предположить, что андрогены играют непосредственную роль как в предрасположенности к инфекции, так и в характере её течения. Клинические признаки гиперандрогении, такие как андрогенная алопеция, могут помочь в быстром выявлении пациентов, находящихся в группе риска COVID-19. Так, среди 122 мужчин, госпитализированных главным образом по поводу недостаточности оксигенации, у 79,0% наблюдалась клинически значимая андрогенная алопеция, что также превы-

шало имеющиеся популяционные данные [24]. Дополнительно было показано, что среди пациентов с отсутствием потери волос наблюдалось 15,03% SARS-CoV-2 положительных мужчин, при лёгкой потере волос — 16,83%, при средней — 18,15%, при тяжёлой — 20,05% [25]. Похожие результаты в отношении тяжести COVID-19 были получены в работе исследователей из Бразилии, проведённой под руководством P. Müller Ramos в 2020 году. В исследование было включено почти 1500 пациентов (958 женщин и 516 мужчин), в том числе с андрогенной алопецией. Было показано, что наличие андрогенной алопеции лёгкой степени у мужчин в 1,57 раз увеличивает вероятность более тяжёлого течения COVID-19, а риск утяжеления инфекции возрастает в 1,66 раз при наличии облысения тяжёлой степени [26]. Таким образом, с целью детального понимания взаимосвязи андрогенов с течением COVID-19, целесообразным является дальнейшее определение концентрации Т и ДГТ у болеющих пациентов, а также реконвалесцентов.

Тестостерон. С самого начала пандемии COVID-19 в литературе появлялись многочисленные сообщения о развитии субклинических эпидидимитов и эпидидимоорхитов, что дало начало целому ряду исследований, изучавших влияние COVID-19 на состояние мужской репродуктивной системы. Так, было показано, что у молодых пациентов с лёгким течением COVID-19 (средний возраст 30 лет, $n = 15$) концентрация Т остаётся в пределах нормальных значений [27]. В исследовании M. Z. Temiz et al. (2021), наоборот, у молодых пациентов с COVID-19 (средний возраст 37 лет, $n = 10$) концентрация Т на момент госпитализации была значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы ($n = 10$). Однако через 5 дней после лечения параллельно с улучшением клинического состояния повторно измеренный уровень Т не отличался от результатов здоровых добровольцев, что указывало на отсутствие гормональных изменений в краткосрочном периоде после COVID-19 [28]. Полученные данные были подтверждены рядом других исследований. Так, в работе A. Gul et al. (2021) было показано, что концентрация общего Т у мужчин, измеренная до начала пандемии COVID-19 и через 3 месяца после выздоровления, практически одинакова [29], что подтверждают и результаты

российского исследования, опубликованного в феврале 2022 года, где концентрация Т через 3 месяца после COVID-19 остаётся сопоставимой с контрольной группой здоровых добровольцев [30]. Непосредственно после заболевания COVID-19 концентрация Т, по результатам исследования Е. Коş и В.В. Keseroğlu (2021) значительно падает [31], а в течение 7 месяцев после перенесённой инфекции существенно возрастает по сравнению с измеренным во время госпитализации значением [32].

Таким образом, большинство имеющих на сегодняшний день результатов говорит об отсутствии влияния инфекции на концентрацию андрогенов в постинфекционном периоде, однако не объясняют происходящие во время острой фазы изменения [31, 32], для изучения которых необходимо измерять концентрацию Т непосредственно до заболевания, что и было сделано в исследовании Х. С. Ибишева и соавт., опубликованном в ноябре 2021 года [33]. Было обследовано 20 пациентов до и через 3 и 6 месяцев после перенесённого COVID-19. Через 3 месяца определялось снижение уровня Т по сравнению с исходным значением до пандемии, а через 6 месяцев восстановления целевой концентрации Т не наблюдалось. Изучение гемодинамических показателей паренхиматозных артерий яичек показало снижение максимальной и минимальной скоростей кровотока, а также увеличение индекса резистентности, что свидетельствовало об ухудшении кровотока в яичках в отдалённом периоде реконвалесценции. Полученные данные свидетельствовали о длительном и стойком влиянии SARS-CoV-2 на функцию яичек [33].

Для подтверждения сделанных выводов необходимо проведение исследований с привлечением большего количества пациентов, что в условиях пандемии затруднено в связи с невозможностью прогнозирования заболевания и, соответственно, невозможностью измерения Т до начала инфекции. В связи с этим в феврале 2022 года под руководством С. Li было опубликовано исследование, сосредоточенное на изучении изменений, происходящих в яичках как непосредственно после заражения SARS-CoV-2, так и в отдалённом периоде инфекции, на животной модели (в качестве экспериментальных животных были использованы хомяки мужского пола).

Заражение хомяков вирусом воздушно-капельным путём приводило к развитию пневмонии, наличие которой подтверждалось последующим гистологическим исследованием. На 4-й и 7-ой дни после заражения было отмечено значительное снижение концентрации сывороточного Т по сравнению с исходным значением, указывая тем самым на субклиническое повреждение яичек во время острой фазы COVID-19, которое было подтверждено при гистологическом исследовании. Было показано, что в первую неделю после инфицирования SARS-CoV-2 отмечалась дегенерация семенных канальцев, многочисленные кровоизлияния и участки некроза с повреждением в том числе клеток Sertoli и клеток Leydig, что сопровождалось увеличенной экспрессией провоспалительных цитокинов (интерферонов α и γ , интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли α). При этом описанные изменения у контрольной группы животных, заражённых вирусом H1N1, не наблюдалось. На 120-й день после заражения, когда лёгочные изменения уже регрессировали, у животных по-прежнему определялся пониженный уровень Т, а также было отмечено уменьшение массы и объёма яичек, что было сопряжено с частичной дегенерацией семенных канальцев, тубулярными некрозами, дезорганизацией герминогенных клеток при сопоставимой с контрольной группой экспрессией провоспалительных цитокинов [34]. Воспалительные изменения в ткани яичек были отмечены также у умерших от COVID-19 пациентов при аутопсии [30]. Полученные результаты подтвердили сделанные Х. С. Ибишевым и соавт. выводы [33], говоря о том, что SARS-CoV-2 может вызывать острое повреждение яичек с последующей хронической атрофией, несмотря на разрешение пневмонии, что вызывало необходимость изучения андрогенного статуса у мужчин как в остром периоде заболевания, так и после перенесённой инфекции.

Измерение Т в остром периоде было проведено в работе M.T. Pagano et al. (2021). Было обследовано 160 пациентов (80 женщин и 80 мужчин), для которых показатель $PaO_2/FiO_2 < 200$ мм рт. ст. указывал на наличие ОРДС средней/тяжёлой степени, а ≥ 200 мм рт. ст. на лёгкий ОРДС или его отсутствие. В ходе анализа было показано, что концентрация Т у мужчин с PaO_2/FiO_2

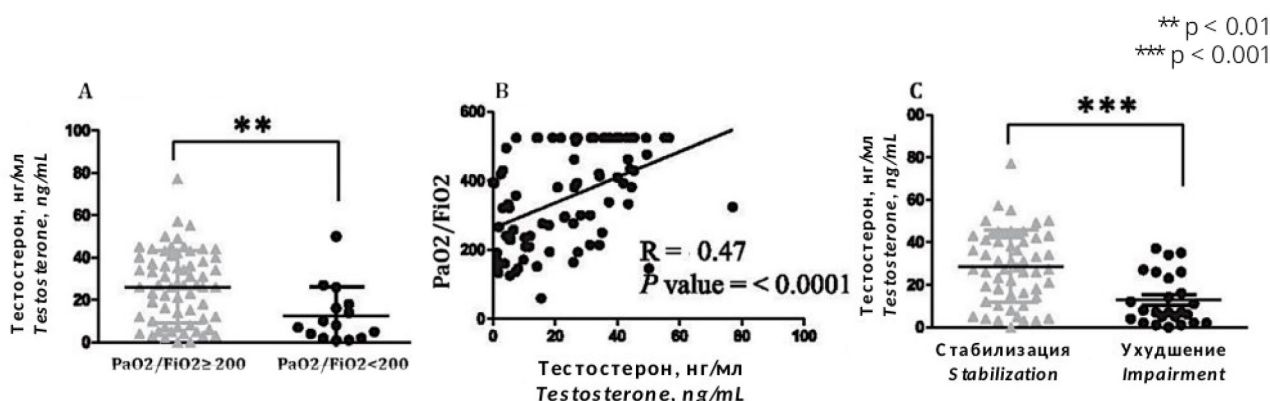


Рисунок 1. Взаимосвязь тестостерона и острого респираторного дистресс-синдрома при COVID-19: А — концентрация тестостерона в зависимости от показателя PaO_2/FiO_2 ; В — корреляционный анализ для тестостерона и PaO_2/FiO_2 ; С — концентрация тестостерона в зависимости от динамики состояния мужчин при COVID-19 [35]

Figure 1. The relationship between testosterone and acute respiratory distress syndrome in COVID-19: А — testosterone concentration depending on the PaO_2/FiO_2 index; В — correlation analysis for testosterone and PaO_2/FiO_2 ; С — testosterone concentration depending on the dynamics of men's condition in COVID-19 [35]

< 200 мм рт. ст. была значительно ниже, чем у пациентов с более благоприятным течением COVID-19 (рис. 1А). При проведении корреляционного анализа было показано, что между показателем PaO_2/FiO_2 и концентрацией Т у мужчин наблюдается положительная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,47$; $p < 0,0001$) (рис. 1В). У женщин взаимосвязи Т и тяжести течения COVID-19 обнаружено не было [35].

В исследовании S. Zheng et al., опубликованном в январе 2022 года, была изучена диагностическая ценность изменений Т в прогнозировании тяжести течения COVID-19. Пациенты были разделены на 2 группы:

находящиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (1 группа, $n = 23$) и вне ОРИТ (2 группа, $n = 38$). У пациентов, находящихся в ОРИТ, концентрация Т при поступлении была значительно ниже (3,7 нмоль/л), чем у пациентов вне ОРИТ (6,7 нмоль/л), что могло объясняться более старшим возрастом пациентов первой группы. В течение госпитализации концентрация Т у пациентов 2 группы возрастала пропорционально улучшению клинического состояния, в то время как у пациентов первой группы оставался низким (рис. 2). При проведении ROC-анализа было установлено, что максимальной предиктивной функци-

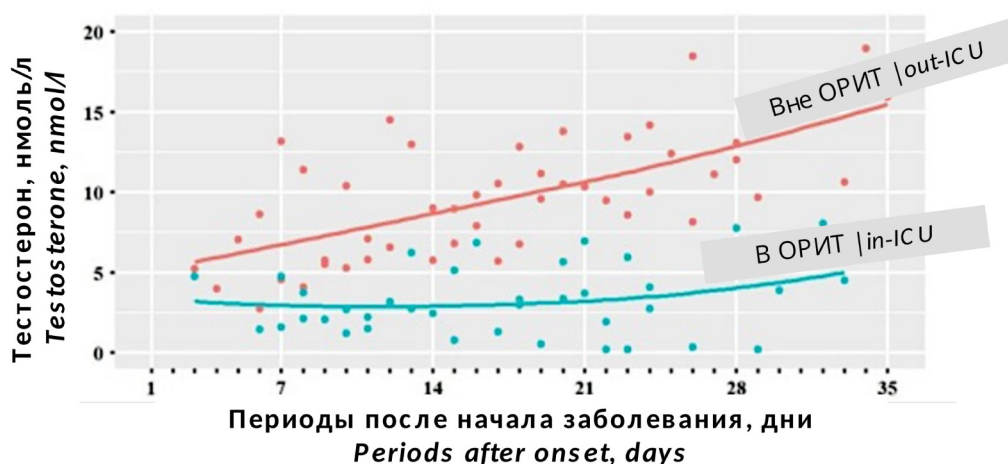


Рисунок 2. Изменение концентрации тестостерона в ходе течения COVID-19 мужчин (ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии) [36]

Figure 2. Change in testosterone concentration during the course of COVID-19 in men (ICU — intensive care unit) [36]

ей в отношении тяжести течения COVID-19 обладает Т, измеренный на второй неделе после начала заболевания (при сравнении с уровнем Т на 1 неделе заболевания). Однако основным ограничением данного исследования являлся возраст пациентов, существенно отличающийся в двух сравниваемых группах, что затрудняло адекватную статистическую обработку данных для получения достоверного результата [36].

Применение молекулярного докинга, позволяющего предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию, предоставило дополнительное объяснение защитных свойств Т. Было показано, что Т способен ингибировать основную протеазу SARS-CoV-2, препятствуя тем самым процессингу белков SARS-CoV-2 [37]. Дополнительно ингибирование основной протеазы SARS-CoV-2 усиливается при образовании комплекса Т-интерлейкин-1, что связывают с повышением растворимости Т и, тем самым, увеличением его биологического потенциала [38]. Полученные в ходе молекулярного моделирования результаты дали основания для изучения ингибирующей активности Т в условиях *in vitro*, что было проведено в работе немецкий исследователей под руководством J. Loschwitz в 2021 году. Генетический участок, отвечающий за синтез основной протеазы SARS-CoV-2, с помощью вектора был помещён в клетки *Escherichia coli*, которые затем обрабатывались потенциальными ингибиторами основной протеазы, в том числе Т. Было показано, что Т обладает сильной ингибирующей активностью в отношении основной протеазы SARS-CoV-2, что, по мнению исследователей, может объяснить почему тучные или пожилые мужчины с ожидаемым снижением концентрации Т более уязвимы к инфекции, чем мужчины с более высоким уровнем Т в сыворотке крови [39]. Таким образом, на основании данной теории, высокий Т, помимо своего антицитокинового защитного влияния [40], способен действовать как этиотропное средство, непосредственно блокирующее необходимые для репликации вируса белки.

Дигидротестостерон. ДГТ представляет собой активный метаболит Т, образующийся из последнего под действием 5-АРИ. ДГТ в большей степени, чем Т, опосредует внутриклеточный сигналинг андрогенов, в то

время как сывороточные концентрации ДГТ составляют лишь 1/10 часть от концентрации Т [41]. Уже со второй половины XX века стали появляться исследования относительно взаимосвязи ДГТ и воспаления. По результатам работы A. Steward и D. L. Bayley, выпущенной в 1992 году, использование ДГТ при индуцированном ревматоидном артрите у мышей было сопряжено с ингибированием распада коллагена и гликозаминогликанов. Применение Т на аналогичной модели оказывало более выраженный эффект на подавление воспаления и эрозию хряща чем ДГТ, говоря таким образом о более выраженной противовоспалительной активности Т [42]. В 1998 году было показано, что ДГТ подавляет секрецию ИЛ-6 фибробластами дёсен, причём разные дозировки ДГТ (0,2 нг/мл, 2,0 нг/мл, 20 нг/мл) в равной степени снижали концентрацию ИЛ-6, вырабатываемую изучаемой клеточной культурой [43].

Сравнение противовоспалительных эффектов при различных концентрациях Т и ДГТ было проведено в работе R.A. Gornstein et al. в 1999 году. Клеточная культура фибробластов дёсен была инкубирована с андрогенами (Т и ДГТ) в течение 72 часов. Было показано, что Т действует дозо-зависимым образом при минимальном подавлении секреции ИЛ-6 в дозе 5×10^{-9} М и максимальном 10^{-7} (рис. 3). При этом ДГТ подавляет секрецию ИЛ-6 начиная с 10^{-10} М, а дозо-зависимый эффект имеет обратное развитие, при котором подавления секреции ИЛ-6 в дозе 10^{-7} не происходит (результаты сопоставимы с контрольной группой) (рис. 3) [44]. Таким образом, низкие концентрации ДГТ обладают более выраженной противовоспалительной активностью, чем более высокие, при которых противовоспалительный эффект исчезает, что может быть связано с переключением действия ДГТ на другой механизм, однако объяснение данному эффекту в литературе до сих пор отсутствует.

Помимо противовоспалительного эффекта ДГТ, ряд исследований указывает на его противоположный, провоспалительный эффект, что может быть связано именно с увеличением концентрации ДГТ, на фоне которого защитные свойства данного андрогена снижаются. Показано, что ДГТ значительно увеличивает репликацию паразитов *Leishmania mexicana*, а также усиливает их

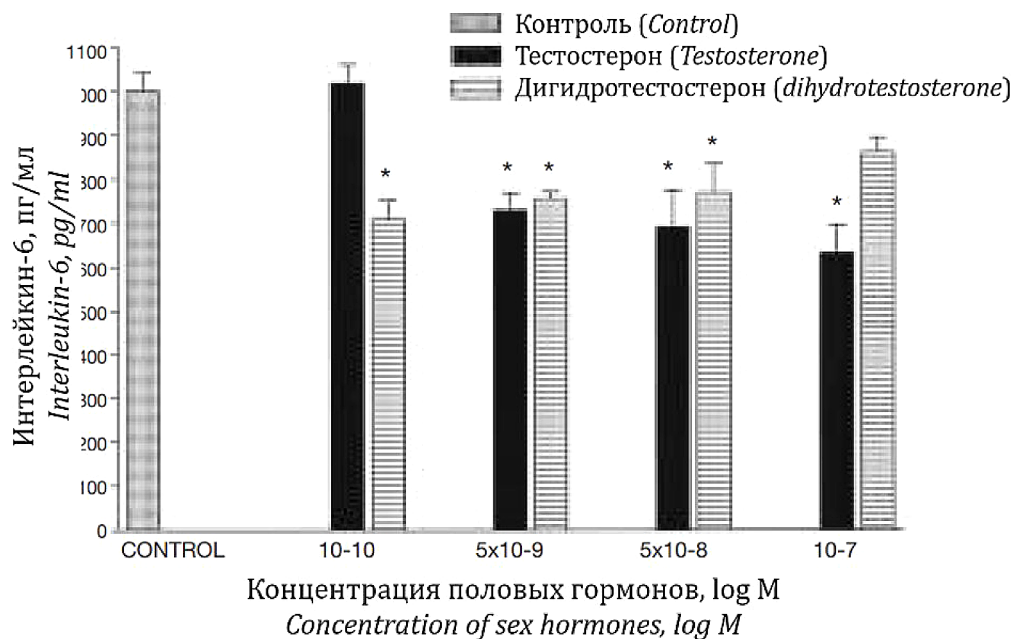


Рисунок 3. Концентрация интерлейкина-6 в зависимости от уровня половых гормонов [44]
Figure 3. Interleukin-6 concentration depending on the level of sex hormones [44]

вирулентность, что приводит к гендерным особенностям лейшманиоза, более характерного для мужского населения [45]. Похожие результаты были получены и для бактериальных агентов. Так, в работе F. Durrani et al. (2012) стерилизованным мышам женского пола были имплантированы гранулы с ДГТ, после чего особи были заражены *Klebsiella pneumoniae* и дышали озонированным воздухом. Было показано, что дополнительное применение ДГТ в ответ на оксидативный стресс (вызванный дыханием озонированным воздухом) негативно влияет на выживаемость мышей. Так, выживаемость особей, получающих ДГТ и озон через 14 дней после начала эксперимента составила 20%, в то время как в группе без ДГТ — 38,0% ($p < 0,05$) [46]. Полученные данные косвенно указывали на наличие провоспалительного эффекта ДГТ, усиливающегося под действием оксидативного стресса, который присутствует практически при любом воспалении, в том числе при COVID-19 [47].

Данные относительно непосредственно влияния ДГТ на заболеваемость и тяжесть течения COVID-19 весьма ограничены. Одним из наиболее крупных исследований в этом направлении стала работа N. Kumar et al. (2021). В рамках исследования была изучена клеточная культура эндотелиальных клеток аорты человека, разделённая на 4 группы: контроль среды (I группа), ДГТ (II группа), ДГТ и S-белок SARS-CoV-2 (III груп-

па), ДГТ, S-белок SARS-CoV-2 и спиронолактон (IV группа). Даже в отсутствии S-белка ДГТ приводил к существенному повышению экспрессии мРНК молекул эндотелиальной адгезии (Е-селектина и ICAM-1), а также к уменьшению мРНК тканевого активатора плазминогена (tPA), в то время как мРНК ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) под воздействием ДГТ статистически значимо не изменялась, хотя наблюдалась тенденция к его увеличению. Присутствие S-белка усиливало эффекты ДГТ. Так, отмечалось увеличение транскрипта мРНК Е-селектина в 3 раза, молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1) в 1,7 раз, молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и PAI-1 в 1,4 раза, соответственно, в то время как на мРНК tPA добавление S-белка не оказывало существенного влияния. Спиронолактон за счёт своего противовоспалительного и антиандрогенного действия приводил к снижению экспрессии молекул эндотелиальной активации, снижая также экспрессию мРНК PAI-1, тем самым нивелируя недостаточную фибринолитическую активность. Дополнительно было показано, что ДГТ (по сравнению с контролем среды) ведёт к повышению экспрессии мРНК АПФ2 и TMPRSS2 в 1,5 и 2,8 раз соответственно ($p = 0,006$ и $p = 0,021$ соответственно), что тем самым увеличивает восприимчивость эндотелиальных клеток к SARS-CoV-2 (рис. 4) [48]. Первым исследованием, в котором, по-

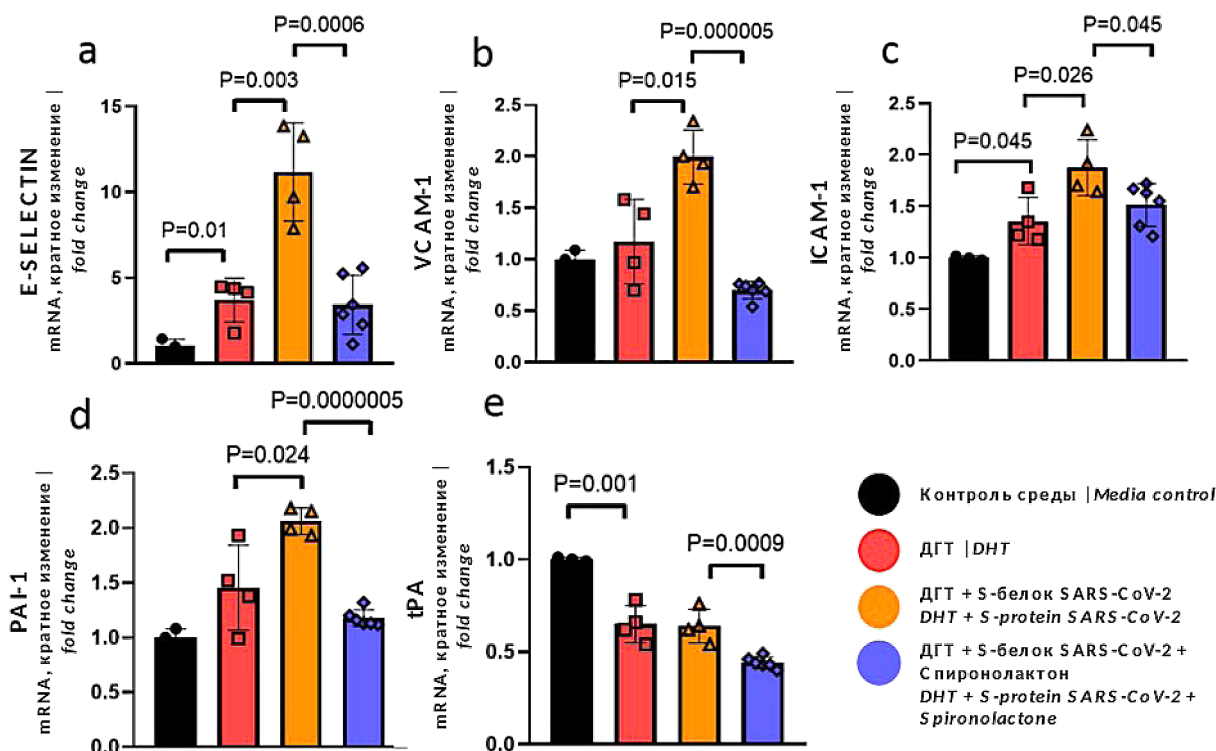


Рисунок 4. Уровень экспрессии маркёров эндотелиальной активации при добавлении дигидротестостерона (красный цвет), дигидротестостерона (ДГТ) и S-белка SARS-CoV-2 (оранжевый цвет), дигидротестостерона, S-белка SARS-CoV-2 и спиронолактона (голубой цвет): а — Е-селектин; б — молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1); с — молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1); д — ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1); е — тканевой активатора плазминогена (tPA) [48]

Figure 4. The expression level of endothelial activation markers with the addition of dihydrotestosterone (red), dihydrotestosterone (DHT) and S-protein SARS-CoV-2 (orange), dihydrotestosterone, S-protein SARS-CoV-2 and spironolactone (blue): a — E-selectin; b — vascular endothelial adhesion molecule-1 (VCAM-1); c — intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1); d — plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1); e — tissue plasminogen activator (tPA) [48]

мимо сывороточной концентрации Т, у пациентов с COVID-19 была оценена и концентрация ДГТ, было проведено M. Schroeder et al. и опубликовано в виде препринта в мае 2020 года. В исследование было включено 45 пациентов (35 мужчин и 10 женщин), у которых при поступлении в стационар с COVID-19 были взяты анализы, в том числе для изучения гормонального профиля (Т и ДГТ). Было показано, что у 48,6% мужчин уровень ДГТ был понижен, в то время как у всех женщин находился в пределах референсного интервала. Аналогичные результаты были получены в отношении Т [49]. В дальнейшем выборка пациентов была расширена второе исследование, проведенное той же группой исследователей, было опубликовано и декабре 2021 года. В исследование было включено 4 группы пациентов: 50 пациентов с COVID-19, находящихся в ОПИТ (39 мужчин и 11 жен-

щин), 42 пациента в ОПИТ без COVID-19 (27 мужчин и 15 женщин), 39 амбулаторных пациентов с ишемической болезнью сердца (15 мужчин и 25 женщин) и 50 здоровых добровольцев (30 мужчин и 20 женщин). Концентрация Т в изучаемых группах была наименьшей у мужчин с COVID-19 в ОПИТ, опускаясь при этом ниже нижней границы референсных значений (рис. 5). Разницы между концентрацией Т у мужчин с ИБС и здоровых добровольцев обнаружено не было. У женщин концентрация Т была одинаковой во всех изучаемых группах. Дополнительно было показано, что недостаточность Т у 25,0% мужчин с COVID-19 может быть объяснима дисфункцией клеток Leydig (первичный гипогонадизм), так как у этих мужчин сниженный уровень Т был ассоциирован с повышенной концентрацией лютеинизирующего гормона. В 75,0% периода дефицита Т у мужчин с COVID-19 пред-

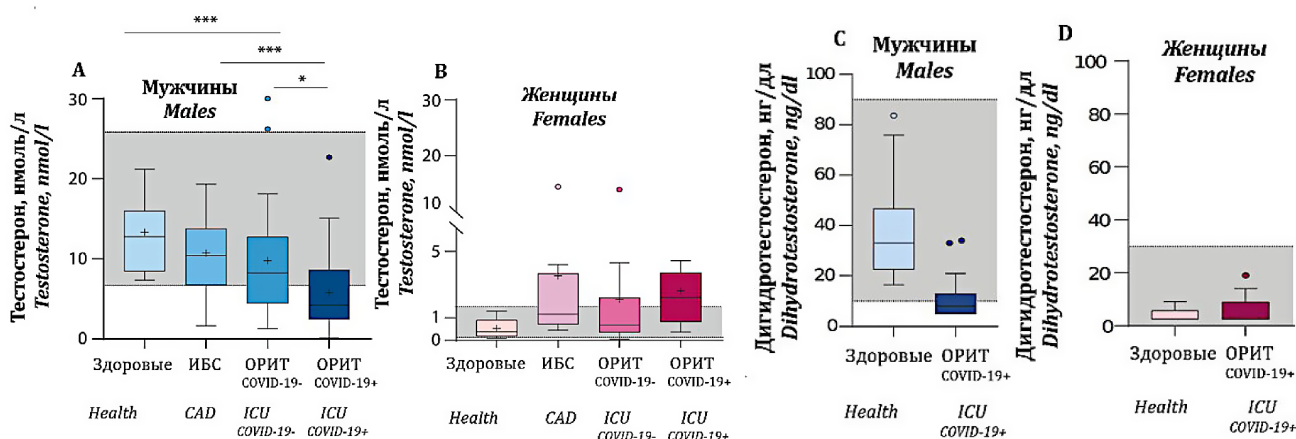


Рисунок 5. Концентрация тестостерона и дигидротестостерона у больных COVID-19: А — концентрация тестостерона у мужчин (ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии); В — концентрация тестостерона у женщин; С — концентрация дигидротестостерона у мужчин; D — концентрация дигидротестостерона у женщин [50]

Figure 5. Testosterone and dihydrotestosterone concentrations in COVID-19 patients: A — testosterone concentration in men (CAD – coronary artery disease; ICU – intensive care unit); B — testosterone concentration in women; C — dihydrotestosterone concentration in men; D — dihydrotestosterone concentration in women [50]

положительно объяснялась вторичным гипогонадизмом, связанным с нарушением гипоталамо-гипофизарной регуляции. У исследуемых мужчин была измерена также концентрация активного метаболита Т, ДГТ, который играет основную роль в запуске транскрипции различных генов, в том числе иммунной системы. Было показано, что ДГТ у пациентов с COVID-19 был значительно меньше по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,0001$), опускаясь при этом, подобно Т, ниже нижней границы нормы (рис. 5). У женщин с COVID-19 концентрация ДГТ не отличалась от здоровых добровольцев [50]. Полученные данные показали, что пациенты с COVID-19, находящиеся в ОРИТ, имеют выраженный андрогенный дефицит как Т, так и ДГТ, что может быть ассоциировано с характером течения заболевания, однако прямого подтверждения данному предположению до сих пор нет.

Заключение

Таким образом, гендерные особенности COVID-19, а также неоднозначные и иногда противоречивые данные относительно влияния андрогенного статуса мужчин на особенности течения инфекции создают предпосылки для дальнейшего изучения данного вопроса. Так, одни исследователи говорят о потенциальной пользе АДТ при COVID-19, в то время как вторые указывают на их негативный эффект, а тре-

ть демонстрируют отсутствие какого-либо влияния. При этом далеко не во всех работах обращается внимание на механизм действия разных типов АДТ, которые могут диаметрально противоположно влиять на концентрацию андрогенов. Для однозначного вывода относительно взаимосвязи заболеваемости COVID-19 и андрогенного статуса мужчин необходимо учитывать данные особенности, проводя отдельный анализ с разными типами АДТ. Аналогичные противоречия показаны и для тяжести течения COVID-19 в зависимости от андрогенного статуса, что ещё более усиливает и укрепляет необходимость проведения дополнительных исследований. Большинство современных работ, посвящённых COVID-19, сосредоточено только на изучении концентрации Т, в то время как концентрация ДГТ и его влияние на характер течения инфекции обычно не учитываются, а в литературе имеются лишь единичные публикации, упоминающие ДГТ. При этом для комплексного анализа андрогенного статуса у мужчин с COVID-19 целесообразно изучать не только уровень Т, но и его активного метаболита, ДГТ. Получение таких дополнительных сведений сможет помочь подобрать новые патогенетически обоснованные методы профилактики и лечения COVID-19, а также выявить пациентов, находящихся в группе риска в зависимости от особенностей андрогенного статуса.

Список литературы | References

- Hamdi S, Bendayan M, Huyghe E, Soufir JC, Amar E, El Osta R, Plotton I, Delalande C, Perrin J, Leroy C, Bouker A, Pons H, Lejeune H, Robin G, Boitrelle F. COVID-19 and andrology: Recommendations of the French-speaking society of andrology (Société d'Andrologie de langue Française SALF). *Basic Clin Androl.* 2020;30:10. <https://doi.org/10.1186/s12610-020-00106-4>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Lucas JM, Heinlein C, Kim T, Hernandez SA, Malik MS, True LD, Morrissey C, Corey E, Montgomery B, Mostaghel E, Clegg N, Coleman I, Brown CM, Schneider EL, Craik C, Simon JA, Bedalov A, Nelson PS. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Discov.* 2014;4(11):1310-25. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-1010>
- Роживанов Р.В., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Влияние андрогенного статуса и антиандрогенной терапии на течение COVID-19 у мужчин. *Проблемы Эндокринологии.* 2020;66(4):77-81. Rozhivanov R.V., Andreeva E.N., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G. Androgens and Antiandrogens influence on COVID-19 disease in men. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(4):77-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12500>
- Lieberman R. Androgen deprivation therapy for prostate cancer chemoprevention: current status and future directions for agent development. *Urology.* 2001;58(2 Suppl 1):83-90. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01247-x](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01247-x)
- Montopoli M, Zumerle M, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, Carbone GM, Cavalli A, Pagano F, Raggi E, Prayer-Galetti T, Alimonti A. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol.* 2020;31(8):1040-1045. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>
- Gheiler EL, Tiguert R. Current concepts in androgen deprivation therapy—is there a "best" endocrine treatment? *World J Urol.* 2000;18(3):190-3. <https://doi.org/10.1007/s003459900099>
- Мишугин С.В., Гринкевич А.А., Русаков И.Г. Эволюция изучения и клинического применения антиандрогенов. *Медицинский совет.* 2016;(10):34-7. Mishugin S.V., Gritskovich A.A., Rusakov I.G. Development and clinical effectiveness of antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. *Medical Council.* 2016;(10):34-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-34-37>
- Маркова А.С., Матвеев В.Б. Андрогендепривационная терапия антагонистами ЛГРГ при раке предстательной железы: лучший контроль над заболеванием при меньшем риске побочных эффектов. Результаты анализа 6 сравнительных рандомизированных исследований III фазы дегареликса и агонистов ЛГРГ. *Онкоурология.* 2014;(1):76-81. Markova A.S., Matveev V.B. Androgen deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone antagonists for prostate cancer: best disease control with a lower risk of side effects. results of analysis of 6 comparative randomized phase III trials of degarelix and luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Cancer Urology.* 2014;10(1):76-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2014-10-1-76-81>
- Бараш Ю.А., Максимов С.Я., Берштейн Л.М., Данилова М.А., Гершфельд Э.Д. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона при патологии эндометрия. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2008;57(4):64-72. Barash Y., Maximov S., Bershtein L., Gershfeld E., Danilova M. Gonadotropin-releasing hormone agonists in endometrial pathology. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2008;57(4):64-72. (In Russ.) EDN: KUGRDD
- Welén K, Överby AK, Ahlm C, Freyhult E, Robinson D, Henningsson AJ, Stranne J, Bremell D, Angelin M, Lindquist E, Buckland R, Carlsson CT, Pauksens K, Bill-Axelsson A, Akre O, Ryden C, Wagenius M, Bjartell A, Nilsson AC, Styrke J, Repo J, Balkhed ÅÖ, Niward K, Gisslén M, Josefsson A. COVIDENZA - A prospective, multicenter, randomized PHASE II clinical trial of enzalutamide treatment to decrease the morbidity in patients with Corona virus disease 2019 (COVID-19): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2021;22(1):209. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05137-4>
- Koskinen M, Carpen O, Honkanen V, Seppänen MRJ, Miettinen PJ, Tuominen JA, Raivio T. Androgen deprivation and SARS-CoV-2 in men with prostate cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1417-1418. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.015>
- Caffo O, Zagonel V, Baldessari C, Berruti A, Bortolus R, Buti S, Ceresoli GL, Donini M, Ermacora P, Fornarini G, Fratino L, Masini C, Massari F, Mosca A, Mucciari C, Procopio G, Tucci M, Verri E, Zucali P, Buttigliero C. On the relationship between androgen-deprivation therapy for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1415-1416. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.005>
- Patel VG, Zhong X, Liaw B, Tremblay D, Tsao CK, Galsky MD, Oh WK. Does androgen deprivation therapy protect against severe complications from COVID-19? *Ann Oncol.* 2020;31(10):1419-1420. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.023>
- Bennani NN, Bennani-Baiti IM. Androgen deprivation therapy may constitute a more effective COVID-19 prophylactic than therapeutic strategy. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1585-1586. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2095>
- Gedeborg R, Styrke J, Loeb S, Garmo H, Stattin P. Androgen deprivation therapy and excess mortality in men with prostate cancer during the initial phase of the COVID-19 pandemic. *PLoS One.* 2021;16(10):e0255966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255966>
- Cadegiani FA, McCoy J, Gustavo Wambier C, Vaño-Galván S, Shapero J, Tosti A, Zimerman RA, Goren A. Proxalutamide Significantly Accelerates Viral Clearance and Reduces Time to Clinical Remission in Patients with Mild to Moderate COVID-19: Results from a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Cureus.* 2021;13(2):e13492. <https://doi.org/10.7759/cureus.13492>
- Welén K, Rosendal E, Gisslén M, Lenman A, Freyhult E, Fonseca-Rodríguez O, Bremell D, Stranne J, Balkhed ÅÖ, Niward K, Repo J, Robinson D, Henningsson AJ, Styrke J, Angelin M, Lindquist E, Allard A, Becker M, Rudolfsson S, Buckland R, Carlsson CT, Bjartell A, Nilsson AC, Ahlm C, Connolly AF, Överby AK, Josefsson A. A Phase 2 Trial of the Effect of Antiandrogen Therapy on COVID-19 Outcome: No Evidence of Benefit, Supported by Epidemiology and In Vitro Data. *Eur Urol.* 2022;81(3):285-293.

- <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.12.013>
- 19 Lee KM, Heberer K, Gao A, Becker DJ, Loeb S, Makarov DV, Gulanski B, DuVall SL, Aslan M, Lee J, Shih MC, Lynch JA, Hauger RL, Rettig M. A Population-Level Analysis of the Protective Effects of Androgen Deprivation Therapy Against COVID-19 Disease Incidence and Severity. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:774773. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.774773>
- 20 Xiang Y, Wong KC, So HC. Exploring Drugs and Vaccines Associated with Altered Risks and Severity of COVID-19: A UK Biobank Cohort Study of All ATC Level-4 Drug Categories Reveals Repositioning Opportunities. *Pharmaceutics*. 2021;13(9):1514. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091514>
- 21 McCoy J, Cadegiani FA, Wambier CG, Herrera S, Vaño-Galván S, Mesinkovska NA, Ramos PM, Shapiro J, Sinclair R, Tosti A, Goren A. 5-alpha-reductase inhibitors are associated with reduced frequency of COVID-19 symptoms in males with androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):e243-e246. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):1595. <https://doi.org/10.1111/jdv.17021>
- 22 Cadegiani FA, McCoy J, Gustavo Wambier C, Goren A. Early Antiandrogen Therapy With Dutasteride Reduces Viral Shedding, Inflammatory Responses, and Time-to-Remission in Males With COVID-19: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Interventional Trial (EAT-DUTA AndroCoV Trial - Biochemical). *Cureus*. 2021;13(2):e13047. <https://doi.org/10.7759/cureus.13047>
- 23 Sari Motlagh R, Abufaraj M, Karakiewicz PI, Rajwa P, Mori K, Mun DH, Shariat SF. Association between SARS-CoV-2 infection and disease severity among prostate cancer patients on androgen deprivation therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2022;40(4):907-914. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03810-6>
- 24 Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Herrera S, Hermosa-Gelbard Á, Moreno-Arrones OM, Jiménez-Gómez N, González-Cantero A, Fonda-Pascual P, Segurado-Miravalles G, Shapiro J, Pérez-García B, Goren A. Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: The "Gabrin sign". *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):680-682. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.079>
- 25 Lee J, Yousaf A, Fang W, Kolodney MS. Male balding is a major risk factor for severe COVID-19. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):e353-e354. Erratum in: *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(3):799. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.062>
- 26 Müller Ramos P, Ianhez M, Amante Miot H. Alopecia and grey hair are associated with COVID-19 Severity. *Exp Dermatol*. 2020;29(12):1250-1252. <https://doi.org/10.1111/exd.14220>
- 27 Scropo FI, Costantini E, Zucchi A, Illiano E, Trama F, Brancorsini S, Crocetto F, Gismondo MR, Dehò F, Mercuriali A, Bartoletti R, Gaeta F. COVID-19 disease in clinical setting: impact on gonadal function, transmission risk, and sperm quality in young males. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021;33(1):97-102. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2021-0227>
- 28 Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I, Yazar RO, Celik C, Kucuk SH, Alkurt G, Doganay L, Yuruk E, Muslumanoglu AY. Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. *Andrologia*. 2021;53(2):e13912. <https://doi.org/10.1111/and.13912>
- 29 Gul A, Zengin S, Dundar G, Ozturk M. Do SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) and the Medications Administered for Its Treatment Impair Testicular Functions? *Urol Int*. 2021;105(11-12):944-948. <https://doi.org/10.1159/000517925>
- 30 Enikeev D, Taratkin M, Morozov A, Petov V, Korolev D, Shpikina A, Spivak L, Kharlamova S, Shchedrina I, Mesnikov O, Fiev D, Ganzha T, Geladze M, Mambetova A, Kogan E, Zharkov N, Demyashkin G, Shariat SF, Glybochko P. Prospective two-arm study of the testicular function in patients with COVID-19. *Andrology*. 2022;10(6):1047-1056. <https://doi.org/10.1111/andr.13159>
- 31 Koç E, Keseroğlu BB. Does COVID-19 Worsen the Semen Parameters? Early Results of a Tertiary Healthcare Center. *Urol Int*. 2021;105(9-10):743-748. <https://doi.org/10.1159/000517276>
- 32 Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Gregori S, Carenzi C, Ferrara AM, Rowe I, Boeri L, Larcher A, Ramirez GA, Tresoldi C, Locatelli M, Cavalli G, Dagna L, Castagna A, Zangrillo A, Tresoldi M, Landoni G, Rovere-Querini P, Ciceri F, Montorsi F. Testosterone in males with COVID-19: A 7-month cohort study. *Andrology*. 2022;10(1):34-41. <https://doi.org/10.1111/andr.13097>
- 33 Ибишев Х.С., Мамедов Э.А., Гусова З.Р., Паленный А.И., Прокоп Я.О. показатели тестостерона в сыворотке крови и гемодинамики тестикул до и после инфицирования SARS-CoV-2 (пилотное исследование). *Урология*. 2021;(5):5-9. Ibishev KS, Mamedov EA, Gusova ZR, Palenyy AI, Prokop YO. [Serum testosterone and testicular hemodynamics before and after infection with SARS-CoV-2 (pilot study)]. *Urologia*. 2021;(5):5-9. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2021.5.5-9>
- 34 Li C, Ye Z, Zhang AJX, Chan JFW, Song W, Liu F, Chen Y, Kwan MYW, Lee ACY, Zhao Y, Wong BHY, Yip CCY, Cai JP, Lung DC, Sridhar S, Jin D, Chu H, To KKW, Yuen KY. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection by Intranasal or Intratesticular Route Induces Testicular Damage. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e974-e990. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac142>
- 35 Pagano MT, Peruzzo D, Busani L, Pierdominici M, Ruggieri A, Antinori A, D'Offizi G, Petrosillo N, Palmieri F, Piselli P, Cicalini S, Notari S, Nicastrì E, Agrati C, Ippolito G, Vaia F, Gagliardi MC, Capobianchi MR, Ortona E; INMI-ISS COVID-19 team. Predicting respiratory failure in patients infected by SARS-CoV-2 by admission sex-specific biomarkers. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):63. <https://doi.org/10.1186/s13293-021-00407-x>
- 36 Zheng S, Zou Q, Zhang D, Yu F, Bao J, Lou B, Xie G, Lin S, Wang R, Chen W, Wang Q, Teng Y, Feng B, Shen Y, Chen Y. Serum level of testosterone predicts disease severity of male COVID-19 patients and is related to T-cell immune modulation by transcriptome analysis. *Clin Chim Acta*. 2022;524:132-138. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.11.006>
- 37 Vishvakarma VK, Pal S, Singh P, Bahadur I. Interactions between main protease of SARS-CoV-2 and testosterone or progesterone using computational approach. *J Mol Struct*. 2022;1251:131965. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131965>
- 38 Kumari K, Kumar A, Bahadur I, Singh P. Investigate the interaction of testosterone/progesterone with ionic liquids on varying the anion to combat COVID-19: Density functional theory calculations and molecular docking approach. *J Phys Org Chem*. 2021;34(12):e4273. <https://doi.org/10.1002/poc.4273>
- 39 Loschwitz J, Jäckering A, Keutmann M, Olagunju M, Eberle RJ, Coronado MA, Olubiyo OO, Strodel B. Novel inhibitors of the main protease enzyme of SARS-CoV-2 identified

- via molecular dynamics simulation-guided in vitro assay. *Bioorg Chem.* 2021;111:104862.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104862>
- 40 Barbosa LP, da Silva Aguiar S, Santos PA, Dos Santos Rosa T, Maciel LA, de Deus LA, Neves RVP, de Araújo Leite PL, Gutierrez SD, Sousa CV, Korhonen MT, Degens H, Simões HG. Relationship between inflammatory biomarkers and testosterone levels in male master athletes and non-athletes. *Exp Gerontol.* 2021;151:111407.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111407>
 - 41 Swerdloff RS, Dudley RE, Page ST, Wang C, Salameh WA. Dihydrotestosterone: Biochemistry, Physiology, and Clinical Implications of Elevated Blood Levels. *Endocr Rev.* 2017;38(3):220-254.
<https://doi.org/10.1210/er.2016-1067>
 - 42 Steward A, Bayley DL. Effects of androgens in models of rheumatoid arthritis. *Agents Actions.* 1992;35(3-4):268-72.
<https://doi.org/10.1007/BF01997510>
 - 43 Parkar M, Tabona P, Newman H, Olsen I. IL-6 expression by oral fibroblasts is regulated by androgen. *Cytokine.* 1998 Aug;10(8):613-9.
doi: 10.1006/cyto.1998.0336.
 - 44 Gornstein RA, Lapp CA, Bustos-Valdes SM, Zamorano P. Androgens modulate interleukin-6 production by gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol.* 1999;70(6):604-9.
<https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.6.604>
 - 45 Sánchez-García L, Wilkins-Rodríguez A, Salaiza-Suazo N, Morales-Montor J, Becker I. Dihydrotestosterone enhances growth and infectivity of Leishmania Mexicana. *Parasite Immunol.* 2018;40(3).
<https://doi.org/10.1111/pim.12512>
 - 46 Durrani F, Phelps DS, Weisz J, Silveyra P, Hu S, Mikerov AN, Floros J. Gonadal hormones and oxidative stress interaction differentially affects survival of male and female mice after lung Klebsiella pneumoniae infection. *Exp Lung Res.* 2012;38(4):165-72.
<https://doi.org/10.3109/01902148.2011.654045>
 - 47 Zhou T, Wu J, Zeng Y, Li J, Yan J, Meng W, Han H, Feng F, He J, Zhao S, Zhou P, Wu Y, Yang Y, Han R, Jin W, Li X, Yang Y, Li X. SARS-CoV-2 triggered oxidative stress and abnormal energy metabolism in gut microbiota. *MedComm* (2020). 2022;3(1):e112.
<https://doi.org/10.1002/mco2.112>
 - 48 Kumar N, Zuo Y, Yalavarthi S, Hunker KL, Knight JS, Kanthi Y, Obi AT, Ganesh SK. SARS-CoV-2 Spike Protein S1-Mediated Endothelial Injury and Pro-Inflammatory State Is Amplified by Dihydrotestosterone and Prevented by Mineralocorticoid Antagonism. *Viruses.* 2021;13(11):2209.
<https://doi.org/10.3390/v13112209>
 - 49 Schroeder M, Tuku B, Jarczak D, Nierhaus A, Bai T, Jacobsen H, Zickler M, Mueller Z, Stanelle-Bertram S, Meinhardt A, Aberle J, Kluge S, Gabriel G. The majority of male patients with COVID-19 present low testosterone levels on admission to Intensive Care in Hamburg, Germany: a retrospective cohort study. *medRxiv.* 2020;05(07):20073817.
<https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20073817>
 - 50 Schroeder M, Schaumburg B, Mueller Z, Parplys A, Jarczak D, Roedl K, Nierhaus A, de Heer G, Grensemann J, Schneider B, Stoll F, Bai T, Jacobsen H, Zickler M, Stanelle-Bertram S, Klaetschke K, Renné T, Meinhardt A, Aberle J, Hiller J, Peine S, Kreienbrock L, Klingel K, Kluge S, Gabriel G. High estradiol and low testosterone levels are associated with critical illness in male but not in female COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10(1):1807-1818.
<https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1969869>

Сведения об авторах | Information about the authors

Армис Альбертович Камалов — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН; директор Медицинского научно-образовательного центра, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия

Armais A. Kamalov — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences; Head, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Headmaster, Medical Research and Educational Centre, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>
priemnaya@mc.msu.ru

Дмитрий Александрович Охоботов — кандидат медицинских наук; доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины, врач-уролог Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия

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

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

Olga Yu. Nesterova — Resident, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>
oy.nesterova@gmail.com

Андрей Алексеевич Стригунов — аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия

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

Александр Сергеевич Тивтикян — врач-уролог Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
г. Москва, Россия

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>
aleksandertivtikyan@yandex.ru



Лабораторные предикторы ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

© Светлана Ю. Коняшкина, Сергей А. Рева, Сергей Б. Петров

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

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

Аннотация

Введение. Трансуретральная резекция (ТУР) является «золотым стандартом» лечения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП). Однако высокая частота развития рецидивов заболевания после оперативного лечения говорит не только о необходимости регулярного наблюдения с целью своевременного выявления рецидива опухоли, но также и о необходимости в ряде случаев проведения адъювантной противоопухолевой терапии, направленной на профилактику рецидива и прогрессирования заболевания. В связи с этим пациентам, относящимся к высокой и иногда промежуточной группам риска прогрессирования, в послеоперационном периоде показано проведение адъювантной внутрипузырной иммунотерапии БЦЖ. Несмотря на длительный опыт применения БЦЖ-вакцины в лечении НМИРМП, до сих пор остаётся открытым вопрос о существовании возможных прогностических маркеров и предикторов ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию.

Цель исследования. Провести обзор существующих работ, посвящённых использованию различных маркеров в качестве предикторов ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с НМИРМП.

Материалы и методы. Используя термины «рак мочевого пузыря», «немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря» в сочетании с «рецидив рака мочевого пузыря», «прогрессирование», «БЦЖ-терапия», «внутрипузырная терапия», «иммунный ответ», «молекулярные маркеры» мы провели поиск соответствующих статей в PubMed/Medline и Google Scholar, опубликованных в период с 2000 по 2022 годы.

Результаты. Ведущими в прогнозировании ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с НМИРМП остаются клинично-патологические характеристики опухоли и самого пациента. Тем не менее, для повышения эффективности оценки риска развития неблагоприятных исходов рака мочевого пузыря (РМП) и выбора наиболее подходящей стратегии наблюдения и лечения в каждом конкретном случае необходимо внедрение дополнительных параметров оценки. В качестве таких параметров могли бы быть рассмотрены молекулярные и генетические маркеры, позволяющие выявить различия между опухолями на более глубоком уровне.

Заключение. В настоящее время отсутствуют маркеры, имеющие высокую доказательность в прогнозировании ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с НМИРМП по сравнению с клинично-патологическими характеристиками опухоли и самого пациента. Лучшее понимание молекулярно-генетических путей патогенеза РМП, механизма противоопухолевого эффекта БЦЖ позволит осуществить выбор маркеров, обладающих наиболее высокой специфичностью в отношении РМП, что позволит повысить предиктивную способность существующих в настоящий момент инструментов оценки рисков развития рецидива РМП и его прогрессирования.

Ключевые слова: обзор; рак мочевого пузыря; немышечно-инвазивный рак; трансуретральная резекция; БЦЖ-терапия; биомаркеры

Аббревиатуры: белок запрограммированной гибели клеток — programmed cell death protein-1 (PD-1); бацилла Calmette–Guérin (БЦЖ), иммуногистохимия (ИГХ); иммуноферментный анализ (ИФА); индекс системного воспаления (СИВ); интерлейкины — interleukins (IL); интерферон-гамма — interferon-gamma (IFN-γ); лиганд запрограммированной смерти-1 — programmed death-ligand-1 (PD-L1); нейтрофильно-лимфоцитарное отношение — neutrophil-lymphocyte ratio (NLR); немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП); рак мочевого пузыря (РМП); трансуретральная резекция (ТУР); Т-хелперы — T-helpers (Th); фактор некроза опухоли-альфа — tumor necrosis factor-alpha (TNF-α); флуоресцентная гибридизация in situ — fluorescent in situ hybridization (FISH); химиотерапия (ХТ)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** С.Ю. Коняшкина — обзор и анализ публикаций, написание текста рукописи; С.С. Рева — концепция исследования, научное руководство, критический обзор, научное редактирование; С.Б. Петров — концепция исследования, критический обзор. **✉ Корреспондирующий автор:** Светлана Юрьевна Коняшкина; e-mail: svetakonyashkina@gmail.com. **Поступила в редакцию:** 25.07.2022. **Принята к публикации:** 11.10.2022. **Опубликована:** 26.12.2022. **Для цитирования:** Коняшкина С.Ю., Рева С.А., Петров С.Б. Лабораторные предикторы ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. *Вестник урологии*. 2022;10(4):155-164. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-155-164.

Laboratory predictors to intravesical BCG therapy response in patients with non-muscle invasive bladder cancer

© Svetlana Yu. Konyashkina, Sergey A. Reva, Sergey B. Petrov

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

Abstract

Introduction. Transurethral resection of bladder tumor (TURBT) is the gold standard treatment for patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). However, the high recurrence rate after TURBT makes necessary not only regular following to reveal recurrence disease timely, but it also talks about a necessity of adjuvant antitumor therapy in some cases, that allows to prevent disease recurrence and progression. In this regard, patients belonging to high- and sometimes intermediate- risk progression groups are shown to undergo postoperative adjuvant intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy. Despite the long experience of using BCG therapy for NMIBC treatment the question of the existence of possible prognostic markers and response predictors to intravesical BCG therapy remains open.

Objective. To review cutting-edge data on different markers that can be used as predictive response markers to ongoing intravesical BCG therapy in NMIBC-patients.

Materials and methods. A literature search was conducted using PubMed/ Medline and Google Scholar databases. We used terms 'bladder cancer', 'non-muscle-invasive bladder cancer' in conjunction with 'recurrence', 'progression', 'BCG', 'intravesical therapy', 'immune response', 'molecular markers' to choose relevant articles published between 2000 and 2022.

Results. Clinical and pathological characteristics of the tumor and the patient himself remain leading in predicting the response to intravesical BCG therapy in NMIBC-patients. However, to improve the effectiveness of assessing the risk of developing adverse BC outcomes and choosing the most appropriate strategy for monitoring and treatment in each case, it is necessary to introduce additional assessment parameters. Molecular and genetic markers could be considered as such parameters, make it possible to reveal differences between tumors at a deeper level.

Conclusion. Currently, there are no markers that have high-evidence in predicting response to intravesical BCG therapy in NMIBC-patients compared with the clinical and pathological characteristics of the tumor and the patient himself. The clearer awareness of molecular genetic pathways of BC pathogenesis, the mechanism of BCG antitumor effect will make it possible to competently select markers that have the highest specificity for BC, which will increase the predictive ability of currently existing tools to assess the risks of BC recurrence and progression.

Keywords: review; bladder cancer; non-muscle-invasive cancer; transurethral resection; BCG therapy; biomarkers

Abbreviations: bladder cancer (BC); chemotherapy (CTx); enzyme immunoassay (ELISA); immunochemistry (ICH); interferon-gamma (IFN- γ); interleukins (IL); fluorescence in situ hybridization (FISH); neutrophil-lymphocyte ratio (NLR); non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC); T-helper (Th); transurethral resection of bladder tumor (TURBT); tumor necrosis factor alpha (TNF- α); programmed cell death protein-1 (PD-1); programmed death-ligand-1 (PD-L1); systemic immune-inflammation index (SII)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** S.Yu. Konyashkina — literature review, drafting the manuscript; S.S. Reva — scientific guidance, research concept, critical review, scientific editing; S.S. Petrov — research concept, critical review.

✉ **Corresponding author:** Svetlana Yurievna Konyashkina; e-mail: svetakonyashkina@gmail.com

Received: 07/25/2022. **Accepted:** 10/11/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Konyashkina S.Yu., Reva S.A., Petrov S.B. Laboratory predictors to intravesical BCG therapy response in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):155-164. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-155-164.

Введение

Трансуретральная резекция (ТУР) является «золотым стандартом» лечения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП) [1]. Однако высокая частота развития рецидивов заболевания после оперативного лечения говорит не только о необходимости регулярного наблюдения, но также и о необходимости в ряде случаев проведения адъювантной противоопухолевой терапии, направленной на профилактику рецидива и прогрессирования заболевания [2]. В связи с этим пациентам, относящимся к высокой и иногда промежуточной группам риска прогрессирования, в послеоперационном периоде показано проведение адъювантной внутрипузырной иммунотерапии — БЦЖ-терапии [1]. Впервые проводить лечение НМИРМП с помощью внутрипузырной инстилляции живой ослабленной *Mycobacterium bovis* предложили в 1976 году А. Morales et al. [3]. За более чем 40-летний опыт применения данного метода лечения последний доказал свою эффективность и преимущество перед применением внутрипузырной химиотерапии (ХТ), поскольку в отличие от ХТ достоверно снижает не только риск развития рецидива заболевания, но и риск его прогрессирования. Так, в пяти метаанализах было показано, что БЦЖ-терапия после ТУР превосходит ТУР без или в комбинации с ХТ в профилактике рецидива НМИРМП [4 – 8]. В двух метаанализах сообщается о том, что БЦЖ-терапия позволяет снизить риск прогрессирования опухоли или по меньшей мере отсрочить его [8, 9].

Механизм противоопухолевого действия БЦЖ-вакцины заключается в том, что, воздействуя на стенку мочевого пузыря, микобактерии, входящие в состав вакцины, вызывают сложный каскад реакций, приводящий к усилению функций CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов, естественных киллеров (NK-клеток), макрофагов и дендритных клеток в подслизистом слое. При этом наблюдается гиперэкспрессия таких цитокинов, как интерлейкины (IL) -1, -2, -4, -6, -8, -10 и -12, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерферона-γ (IFN-γ), опосредующих локальный противоопухолевый иммунный ответ [10].

При этом, несмотря на длительный опыт применения БЦЖ-вакцины в лечении НМИРМП, до сих пор остаётся открытым во-

прос о существовании возможных прогностических маркеров и предикторов ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию.

Цель исследования: провести обзор существующих работ, посвящённых использованию различных маркеров в качестве предикторов ответа на проводимую внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с НМИРМП.

Материалы и методы

Используя термины «рак мочевого пузыря», «немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря» в сочетании с терминами «рецидив рака мочевого пузыря», «прогрессирование», «БЦЖ-терапия», «внутрипузырная терапия», «иммунный ответ», «молекулярные маркеры» мы провели поиск соответствующих статей в PubMed / Medline и Google Scholar, опубликованных в период с 2000 по 2022 годы.

Результаты

В соответствии с рекомендациями American Urological Association / Society of Urologic Oncology (AUA / SUO) для оценки ответа на проводимую внутрипузырную БЦЖ-терапию допустимо использование теста UroVysion. В случае сомнительного результата цитологического исследования мочи могут быть использованы тесты UroVysion, ImmunoCyt [9]. В исследовании S. Savic et al. (2009) сообщалось о том, что выполненный через 6 недель после последней инстилляции БЦЖ-вакцины тест UroVysion предсказал неэффективность терапии у пациентов как с положительным результатом цитологического исследования мочи, так и с сомнительным результатом [11].

В 2012 году А.М. Kamat et al. опубликовали результаты исследования, в котором приняли участие 126 пациентов с НМИРМП, получавших внутрипузырную БЦЖ-терапию после ТУР. Перед началом индукционного курса, после его завершения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения проводился анализ образцов мочи с помощью метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). При медиане наблюдения в 24 месяца рецидив заболевания наблюдался у 31,0% пациентов, прогрессирование — у 14,0%. Среди тех пациентов, у которых на фоне проведения внутрипузырной БЦЖ-терапии был получен положительный результат теста, рецидив заболевания наблюдался в 3 – 5 раз чаще

в сравнении с пациентами с отрицательным результатом теста, а прогрессирование заболевания — в 5 – 13 раз чаще ($p < 0,01$). Время до получения положительного результата FISH также имело значение. Так, среди пациентов с отрицательным исходным результатом FISH, отрицательными тестами на 6-й неделе и 3-м месяце лечения рецидив заболевания наблюдали в 8,3% случаев в то время, как среди пациентов с положительными результатами тестов в каждой из контрольных точек рецидив заболевания был выявлен в 48,1% случаев [12].

Положительные результаты UroVysion до начала лечения БЦЖ-вакциной, на 6-й неделе лечения (перед заключительной инстилляцией индукционного курса), а также через 3 месяца от начала лечения (непосредственно перед первой контрольной цистоскопией) были ассоциированы с выявлением рецидива и прогрессирования заболевания. Рецидив наблюдали у 46,0% и 57,0% пациентов при положительном результате FISH на 6-й неделе и 3-м месяце соответственно, в то время как при отрицательном результате FISH рецидив опухоли в течение 2-х лет наблюдения был выявлен у 10,0% и 8,0% пациентов, соответственно [13].

Иммунологические / цитокиновые маркеры. Для оценки ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию может быть использовано определение содержания в моче БЦЖ-индуцированных цитокинов.

A.M. Kamat et al. (2016) в своей работе выделили 12 мочевых цитокинов, оценили изменение их концентрации в моче на фоне проводимой БЦЖ-терапии, разработав номограмму (Cytokine Panel for Response to Intravesical Therapy — CyPRIT) на основании 9 индуцируемых цитокинов (IL-2, IL-8, IL-6, IL-1ra, IL-10, IL-12(p70), IL-12(p40), TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand) и TNF- α , которые могут прогнозировать развитие рецидива рака мочевого пузыря (РМП) с точностью до 85,5% (95% ДИ 77,9 – 93,1) [14].

Несколькими годами ранее были опубликованы работы, посвященные изучению роли IL-2, определяемого в моче пациентов, получающих внутрипузырную БЦЖ-терапию [15 – 17]. Высокий уровень IL-2 в моче таких пациентов был ассоциирован с более высоким риском развития рецидива заболевания.

G.N. Thalmann et al. (2000) провели исследование с участием 28 пациентов с РМП,

получающих внутрипузырную иммунотерапию. Целью исследования стала оценка прогностической значимости уровней IL-8 и IL-18 как предикторов ответа на БЦЖ-терапию. Медиана наблюдения составила 66 месяцев. При этом у 12 из 28 пациентов был выявлен рецидив РМП. Средний уровень содержания IL-8 в моче таких пациентов через 6 часов после инстилляции БЦЖ-вакцины составил 851 нг, в то время как у пациентов без рецидива — 4200 нг. Из 8 пациентов с периодом наблюдения более 36 месяцев у 7 (88,0%) не было выявлено рецидива заболевания, а уровень IL-8 в моче этих пациентов составил более 4000 нг. Пациенты, у которых определялось высокое содержание IL-8 (более 4000 нг) после инстилляции БЦЖ-вакцины, имели более благоприятный прогноз в отношении безрецидивного течения заболевания ($p < 0,05$), а пациенты с высоким содержанием IL-18 имели гораздо более длительный период безрецидивной выживаемости ($p < 0,05$). Среди пациентов, которым проводилась оценка уровня IL-18 в моче, рецидив заболевания был выявлен у 6 из 17 пациентов при медиане наблюдения в 23 месяца. Измерение IL-18 проводилось через 12 часов после инстилляции БЦЖ-вакцины. Среднее содержание IL-18 в моче пациентов с рецидивом РМП составило 2,632 пг, у пациентов без рецидива — 12,258 пг [18].

В исследовании L. Sagnak et al. (2009) при пороговом значении в 112 пг/мл IL-8, определённый через 2 часа после инстилляции БЦЖ-вакцины, предсказал вероятность развития рецидива РМП с чувствительностью 53%, специфичностью 89%, положительная прогностическая ценность — 73% и отрицательная прогностическая ценность — 77%. При сравнении пациентов с уровнем IL-8 выше и ниже порогового значения было продемонстрировано, что показатель безрецидивной выживаемости составил, соответственно, 76,7% и 27,3%, а ожидаемая продолжительность данного периода — 34,9 месяцев против 18,8 месяцев ($p = 0,006$) [19].

Y. Luo et al. (2010) продемонстрировали роль IL-10, также известного как фактор, ингибирующий синтез цитокинов человека (CSIF) и продуцируемого макрофагами в результате стимуляции микобактериями в ответ на БЦЖ-терапию. Было показано, что нейтрализация вышеупомянутого цитокина

повышает эффективность БЦЖ-терапии [20].

T. Cai et al. (2012) подчеркнули роль соотношения IL-6 / IL-10 в организме в оценке вероятности развития рецидива у пациентов высокой группы риска, получающих внутрипузырную БЦЖ-терапию. Пациенты с IL-6 / IL-10 > 0,1 имели более низкую вероятность развития рецидива заболевания [21].

Инстилляция БЦЖ-вакцины вызывает продукцию как цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1 типа (Th1), так и Т-хелперами 2 типа (Th2). Было показано, что активация клеточного иммунитета, обеспечиваемого Th1 приводит к экспрессии таких цитокинов, как IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α и IFN- γ , которые обладают БЦЖ-индуцируемой противоопухолевой активностью. Напротив, цитокины Th2 (IL-4, IL-5 и IL-10) ингибируют действие БЦЖ-вакцины [22].

R. Pichler et al. (2016) исследовали микроокружение опухоли и изучали её связь с безрецидивной выживаемостью у пациентов с НМИРМП. Был исследован операционный материал с помощью метода иммуногистохимии (ИГХ) с использованием моноклональных антител к макрофагам, ассоциированным с опухолью — TAMs (CD68, CD163), В-лимфоцитам (CD20) и Т-лимфоцитам (CD3, CD4, CD8, GATA3, T-bet, FOXP3 и CD25). Было показано, что отсутствие ответа на БЦЖ-терапию было ассоциировано с малой плотностью CD4+ и GATA3+ Т-клеток, а также высокой экспрессией FOXP3+ и CD25+ регуляторных Т-клеток (Tregs) так же, как и CD68+, CD163+TAMs. При анализе выживаемости более длительный период безрецидивной выживаемости наблюдался у пациентов с более высоким содержанием CD4+ и GATA3+ Т-клеток. Количество TAMs, Tregs and T-bet+ клеток находилось в обратной зависимости с безрецидивной выживаемостью. Таким образом, был сделан вывод о том, что микроокружение опухоли влияет на эффективность БЦЖ-терапии [23].

R. Nunez-Nateras et al. (2014) также исследовали микроокружение опухоли у пациентов с карциномой *in situ*, получающих внутрипузырную БЦЖ-терапию, основываясь на знаниях о том, что Th1 играют ключевую роль в идентификации и уничтожении вирусов и бактерий, включая микобактерии. В исследовании участвовали 38 пациентов, у 20 из которых наблюдался ответ на внутрипузырную иммунотерапию, а у 18 последняя оказалась неэффективной. Про-

водилась оценка материала, полученного при первичной ТУР с помощью ИГХ. Определялось количество эозинофилов, инфильтрирующих опухоль, проводился тест на дегрануляцию тучных клеток (Th2-ответ), оценивалось количество GATA-3+ Th2-лимфоцитов и T-bet+ Th1-лимфоцитов. Большее содержание эозинофилов в исследуемом материале и положительный тест на дегрануляцию были свойственны пациентам, ответившим на БЦЖ-терапию: $1,02 \pm 0,17$ против $0,5 \pm 0,12$ ($p = 0,01$) и $1,1 \pm 0,15$ против $0,56 \pm 0,15$ ($p = 0,04$), соответственно. Отношение GATA-3+ Th2-лимфоцитов к T-bet+ Th1-лимфоцитам было выше также у пациентов с ответом на БЦЖ-терапию: $4,85 \pm 0,94$ против $0,98 \pm 0,19$ ($p < 0,001$) [24].

В 2019 году M. Racioppi et al. провели исследование, целью которого стала оценка возможности использования в клинической практике нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (NLR) в качестве предиктора ответа на БЦЖ-терапию. В исследование было включено 100 пациентов с впервые диагностированным НМИРМП высокой группы риска. В зависимости от значения NLR все пациенты были разделены на 2 группы: 46 пациентов с NLR < 3 и 54 пациента с NLR $\geq$ 3. Медиана наблюдения составила 60 месяцев. У 52 пациентов в течение периода наблюдения рецидива выявлено не было, 48 подверглись радикальной цистэктомии по причине развития рецидива опухоли или прогрессии заболевания на фоне проводимой терапии. Среднее значение NLR среди пациентов, ответивших на БЦЖ-терапию, составило $2,61 \pm 0,77$, среди пациентов, не ответивших на внутрипузырную иммунотерапию — $3,65 \pm 1,16$ ($p = 0,01$). В ходе исследования была выявлена прямая зависимость между значением NLR, риском рецидива ($r = 0,55$, $p = 0,01$) и прогрессии РМП ($r = 0,49$, $p = 0,01$) [25].

S. Akan et al. (2021) исследовали роль индекса системного воспаления (СИБ) как предиктора ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию. В исследовании приняли участие 96 пациентов с НМИРМП высокой группы риска. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от ответа на БЦЖ-терапию. В обеих группах оценивали демографические и патологические данные, количество лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови,

отношение нейтрофилов к лимфоцитам, тромбоцитов к лимфоцитам, СИБ, безрецидивную выживаемость и выживаемость без прогрессии заболевания. Период наблюдения за пациентами в среднем составил $34,635 \pm 14,7$ месяцев. В группе пациентов, у которых БЦЖ-терапия оказалось неэффективной, наблюдались более высокие СИБ, количество лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, чем в группе пациентов, ответивших на БЦЖ-терапию. Таким образом, был сделан вывод о том, что СИБ может быть успешно использован в качестве неинвазивного и недорого предиктора ответа на БЦЖ-терапию. При значении СИБ, равном 672,75 и выше, можно ожидать неудачу при проведении БЦЖ-терапии и прогрессирование до мышечно-инвазивного РМП. Однако полученные результаты должны быть подтверждены в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях с участием больших групп пациентов [26].

А.А. Elsayy et al. (2021) провели исследование, посвящённое изучению роли различных иммунологических маркеров в оценке ответа на БЦЖ-терапию. В исследование вошло 204 пациента. У всех пациентов был выполнен забор крови и мочи непосредственно перед началом индукционного курса БЦЖ-терапии и через 4 часа после шестой инстилляции. При этом в моче с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) оценивали содержание IL-2 и IL-10, в крови — TNF- α , CTLA-4, факторов транскрипции (GATA3+, T-bet+, FoxP3+) путём проведения полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Характер изменений каждого из маркеров, их кратность оценивали в зависимости от того или иного исхода лечения (полный ответ/рецидив/прогрессирование). Повышение IL-2 и TNF- α наблюдалось у всех пациентов, у 188 пациентов (92,2%) наблюдалось снижение CTLA-4, у 192 (94,1%) пациентов — снижение FoxP3+. Полный ответ был достигнут у 186 пациентов (91,2%). При этом была выявлена корреляция между изменениями TNF- α , IL-10 и частотой полного ответа на БЦЖ-терапию ($p = 0,001$ и $p = 0,03$, соответственно). При медиане наблюдения, равной 37 месяцам, у 104 пациентов (56%) был выявлен рецидив РМП, ассоциированный с изменениями IL-10, CTLA-4, T-bet+, FoxP3+ и GATA3+ / T-bet+ ($p =$

$0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,02$, $p = 0,009$ и $p = 0,001$, соответственно). Прогрессия заболевания наблюдалась у 34 пациентов (18,3%). IL-10, CTLA-4, T-bet+ и GATA3+ / T-bet+ оказались независимыми предикторами опухолевой прогрессии ($p = 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,02$ и $p = 0,001$, соответственно) [27].

Белковые биомаркеры. В 2009 году в работе J. Palou et al. сообщалось о возможности использования эзрина, входящего в семейство эзрин-радиксин-моэнзим и участвующего в экспрессии белков на поверхности мембраны клеток, мембранном транспорте, эндоцитозе и способствующего метастазированию опухолей, как маркера прогрессии РМП после БЦЖ-терапии у пациентов со стадией T1G3. CK20 и Ki-67 также рассматривались как прогностические маркеры, ассоциированные с более плохим прогнозом заболевания у пациентов, получающих БЦЖ-терапию [28].

В исследовании S. Bertz et al. (2014) сообщалось о том, что содержание эзрина ассоциировано с более высоким риском прогрессии заболевания у пациентов со стадией T1G3 после индукционного курса БЦЖ-терапии. CK20 и Ki-67 также являлись прогностическими маркерами прогрессии заболевания у пациентов, получающих БЦЖ-терапию [29].

Однако в исследовании P.U. Malmstrom et al. (2017) с участием 294 пациентов была проведена оценка экспрессии эзрина, CK20 и Ki-67 в опухолевой ткани. Конечными точками являлись безрецидивная выживаемость, выживаемость без прогрессии заболевания и выживаемость, свободная от неудач лечения. Ни один из биомаркеров не смог предсказать время до развития какого-либо из событий. Единственным прогностическим фактором развития рецидива и прогрессии опухоли в данном исследовании оказалась мультифокальность поражения [30].

J. Park et al. (2013) исследовали семь биомаркеров (p53, pRb, PTEN, Ki-67, p27, FGFR3, and CD9). В исследование был включён 61 пациент. При этом не было выявлено различий в молекулярном статусе между пациентами с ответом и без ответа на БЦЖ-терапию [31].

Будущие направления. Иммуноterapia онкологических заболеваний в наши дни быстро развивается и становится эффективным инструментом для борьбы с раз-

личными видами рака. В последние годы появилось много информации о том, что эффекторные клетки иммунной системы могут быть блокированы различными ингибиторами, называемыми «иммунными контрольными точками», в норме служащими для предотвращения аутоиммунного повреждения клеток и тканей организма. Зачастую различные опухолевые клетки используют эти ингибиторы, чтобы скрыться от иммунного контроля и избежать уничтожения. На основе этих данных были получены лекарственные препараты, способные ингибировать контрольные точки и индуцировать противоопухолевый ответ.

Одной из таких контрольных точек является PD-1 (рецептор программируемой клеточной смерти), который представляет собой трансмембранный белок из семейства иммуноглобулинов, экспрессирующийся на активированных клетках иммунитета, включая CD4⁺ Т-клетки, CD8⁺ Т-клетки, В-клетки, NK-клетки, моноциты, дендритные клетки, макрофаги, а также инфильтрирующие опухоль клетки [32].

Известны два лиганда рецептора PD-1 — PD-L1 и PD-L2, — один из которых (PD-L1) экспрессируется в различных кроветворных, эндотелиальных и эпителиальных клетках [33], а также на опухолевых клетках и клетках, инфильтрирующих опухоль — лимфоидных и миелоидных, стромальных [34]. При связывании лиганда PD-L1 опухолевой клетки с рецептором PD-1 Т-лимфоцита происходит угнетение цитотоксической активности Т-клеток посредством ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов и продукции цитокинов [35].

На основании имеющихся знаний и данных можно сделать вывод о том, что гиперэкспрессия PD-L1 на поверхности опухолевых клеток позволяет им уклоняться от Т-клеток, опосредующих иммунный ответ, а блокирование данного взаимодействия способствует прекращению подавления иммунного ответа и вызывает реактивацию противоопухолевого Т-клеточного иммунитета [36]. Учитывая то, что эффективность БЦЖ-терапии зависит от активности Т-клеток, также можно предположить, что экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках может ослаблять иммунный ответ, приводя к снижению эффективности проводимой БЦЖ-терапии.

Однако на сегодняшний день нет убе-

дительных доказательств того, что экспрессия PD-L1 предсказывает ответ на БЦЖ-терапию, а недавние исследования не смогли продемонстрировать значительную корреляцию между позитивностью PD-L1 и исходами T1 Hg после индукционного курса терапии БЦЖ-вакциной [37]. Необходимы более крупные когортные исследования, чтобы определить, существует ли потенциальная роль экспрессии PD-L1 в отношении прогнозирования ответа на БЦЖ-терапию.

Обсуждение

Характер ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию и вероятность развития неблагоприятных исходов заболевания очень вариабельны. Так, частота развития рецидива РМП на фоне терапии колеблется от 32,6% до 42,1%, а частота его прогрессирования — от 9,5% до 13,4% [38].

В настоящее время ведущими в прогнозировании ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с НМИРМП остаются клиничко-патологические характеристики опухоли и самого пациента. Существуют две модели для индивидуального прогнозирования ближайшего и отдалённого риска рецидива и прогрессирования РМП. Модель риска European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) была разработана Европейской организацией по изучению и лечению рака в 2006 году. Она основана на шести наиболее важных клинических и патологических факторах, таких как количество опухолей, размер опухоли, частота рецидивов, категория, наличие сопутствующей карциномы *in situ* и степень злокачественности опухоли по классификации ВОЗ 1973 года, влияющих на прогноз заболевания [39]. Однако в данное исследование EORTC вошли 2596 пациентов, преобладающая доля которых получала внутрипузырную химиотерапию, и только малый процент из них — внутрипузырную БЦЖ-терапию.

В 2016 году EORTC была предложена прогностическая модель для пациентов, получающих поддерживающую БЦЖ-терапию. Согласно результатам исследования с участием 1812 пациентов с РМП промежуточного и высокого риска, наиболее важными прогностическими факторами рецидива опухоли являются предыдущая частота рецидивов и количество опухолей, прогрес-

сирования заболевания — стадия и степень злокачественности опухоли [1].

Также интереса заслуживает модель риска Club Urologico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO), разработанная испанскими исследователями специально для пациентов, получающих БЦЖ-терапию. Шкала оценки основана на семи прогностических факторах: пол, возраст, частота рецидивов, количество опухолей, категория T, сопутствующая карцинома *in situ* и степень злокачественности опухоли [1]. В исследовании CUETO приняли участие 1062 пациента, почти каждый из которых было проведено как минимум 6 инстилляций БЦЖ-вакцины в послеоперационном периоде [40].

Перечисленные системы в настоящее время являются основными используемыми в рутинной клинической практике для оценки риска рецидивирования и прогрессирования РМП.

Стоит отметить, что высокая эффективность модели риска EORTC подтверждена во многих исследованиях, однако онкологические риски у пациентов зачастую переоценены, получающих БЦЖ-терапию, так как последняя достоверно снижает вероятность развития неблагоприятных исходов заболевания [41]. При использовании же модели риска CUETO расчётный риск рецидива ниже, а вероятность прогрессирования заболевания ниже только в случае РМП высокого риска [42].

Данные прогностические системы отличаются достаточно высокой предсказательной точностью. Тем не менее, для повышения эффективности оценки риска развития

неблагоприятных исходов РМП и выбора наиболее подходящей стратегии наблюдения и лечения в каждом конкретном случае необходимо внедрение дополнительных параметров оценки. В качестве таких параметров могли бы быть рассмотрены вышеописанные молекулярные и генетические маркеры, позволяющие выявить различия между опухолями на более глубоком уровне.

Так, применение методов FISH, оценка экспрессии цитокинов мочи в комбинации с клиническими данными могут способствовать более точной оценке ответа на терапию. Основными ограничениями для внедрения в широкую клиническую практику вышеупомянутых маркеров являются сложность их использования, отсутствие валидационных исследований и их высокая стоимость.

Заключение

В настоящее время отсутствуют маркеры, имеющие высокую доказательность в прогнозировании ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с НМИРМП по сравнению с клиничко-патологическими характеристиками опухоли и самого пациента. Лучшее понимание молекулярно-генетических путей патогенеза РМП, механизма противоопухолевого эффекта БЦЖ позволит грамотно осуществить выбор маркеров, обладающих наиболее высокой специфичностью в отношении РМП, что позволит повысить предиктивную способность существующих в настоящий момент инструментов оценки рисков развития рецидива РМП и его прогрессирования.

Список литературы | References

- 1 Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, Gontero P, Liedberg F, Masson-Lecomte A, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BWG, Rouprêt M, Shariat SF, Seisen T, Soukup V, Sylvester RJ. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol*. 2022;81(1):75-94.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010>
- 2 Balasubramanian A, Gunjur A, Weickhardt A, Papa N, Bolton D, Lawrentschuk N, Perera M. Adjuvant therapies for non-muscle-invasive bladder cancer: advances during BCG shortage. *World J Urol*. 2022;40(5):1111-1124.
<https://doi.org/10.1007/s00345-021-03908-x>
- 3 Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116(2):180-3.
[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)58737-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58737-6)
- 4 Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, Solsona E, Di Stasi SM, Witjes JA. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2009;56(2):247-56.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.04.038>
- 5 Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, Mason MD. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int*. 2001;88(3):209-16.
<https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2001.02306.x>
- 6 Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*. 2006;67(6):1216-23.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.12.014>

- 7 Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int.* 2004;93(4):485-90.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2003.04655.x>
- 8 Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):90-5.
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000039680.90768.b3>
- 9 Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002;168(5):1964-70.
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000034450.80198.1c>
- 10 Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer--a current perspective. *Nat Rev Urol.* 2014;11(3):153-62.
<https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.15>
- 11 Savic S, Zlobec I, Thalmann GN, Engeler D, Schmauss M, Lehmann K, Mattarelli G, Eichenberger T, Dalquen P, Spieler P, Schoenegg R, Gasser TC, Sulser T, Forster T, Zellweger T, Casella R, Bubendorf L. The prognostic value of cytology and fluorescence in situ hybridization in the follow-up of nonmuscle-invasive bladder cancer after intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy. *Int J Cancer.* 2009;124(12):2899-904.
<https://doi.org/10.1002/ijc.24258>
- 12 Kamat AM, Dickstein RJ, Messetti F, Anderson R, Pretzsch SM, Gonzalez GN, Katz RL, Khanna A, Zaidi T, Wu X, Grossman HB, Dinney CP. Use of fluorescence in situ hybridization to predict response to bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer: results of a prospective trial. *J Urol.* 2012;187(3):862-7.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.144>
- 13 Kamat AM, Willis DL, Dickstein RJ, Anderson R, Nogueras-González G, Katz RL, Wu X, Barton Grossman H, Dinney CP. Novel fluorescence in situ hybridization-based definition of bacille Calmette-Guérin (BCG) failure for use in enhancing recruitment into clinical trials of intravesical therapies. *BJU Int.* 2016;117(5):754-60.
<https://doi.org/10.1111/bju.13186>
- 14 Kamat AM, Briggman J, Urbauer DL, Svatek R, Nogueras-González GM, Anderson R, Grossman HB, Prat F, Dinney CP. Cytokine Panel for Response to Intravesical Therapy (CyPRIT): Nomogram of Changes in Urinary Cytokine Levels Predicts Patient Response to Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol.* 2016;69(2):197-200.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.023>
- 15 Saint F, Patard JJ, Maille P, Soyeux P, Hoznek A, Salomon L, Abbou CC, Chopin DK. Prognostic value of a T helper 1 urinary cytokine response after intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for superficial bladder cancer. *J Urol.* 2002 Jan;167(1):364-7.
PMID: 11743357
- 16 Watanabe E, Matsuyama H, Matsuda K, Ohmi C, Tei Y, Yoshihiro S, Ohmoto Y, Naito K. Urinary interleukin-2 may predict clinical outcome of intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for carcinoma in situ of the bladder. *Cancer Immunol Immunother.* 2003 Aug;52(8):481-6.
<https://doi.org/10.1007/s00262-003-0384-9>
- 17 de Reijke TM, de Boer EC, Kurth KH, Schamhart DH. Urinary cytokines during intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: processing, stability and prognostic value. *J Urol.* 1996;155(2):477-82.
PMID: 8558640
- 18 Thalmann GN, Sermier A, Rentsch C, Möhrle K, Cecchini MG, Studer UE. Urinary Interleukin-8 and 18 predict the response of superficial bladder cancer to intravesical therapy with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 2000;164(6):2129-33.
PMID: 11061941
- 19 Sagnak L, Ersoy H, Ozok U, Senturk B, Ercil H, Bahar G, Ozturk E. Predictive value of urinary interleukin-8 cutoff point for recurrences after transurethral resection plus induction bacillus Calmette-Guérin treatment in non-muscle-invasive bladder tumors. *Clin Genitourin Cancer.* 2009;7(2):E16-23.
<https://doi.org/10.3816/CGC.2009.n.016>
- 20 Luo Y, Han R, Evanoff DP, Chen X. Interleukin-10 inhibits Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin (BCG)-induced macrophage cytotoxicity against bladder cancer cells. *Clin Exp Immunol.* 2010;160(3):359-68.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04105.x>
- 21 Cai T, Nesi G, Mazzoli S, Meacci F, Tinacci G, Luciani LG, Ficarra V, Malossini G, Bartoletti R. Prediction of response to bacillus Calmette-Guérin treatment in non-muscle invasive bladder cancer patients through interleukin-6 and interleukin-10 ratio. *Exp Ther Med.* 2012;4(3):459-464.
<https://doi.org/10.3892/etm.2012.634>
- 22 Atkins H, Davies BR, Kirby JA, Kelly JD. Polarisation of a T-helper cell immune response by activation of dendritic cells with CpG-containing oligonucleotides: a potential therapeutic regime for bladder cancer immunotherapy. *Br J Cancer.* 2003;89(12):2312-9.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601474>
- 23 Pichler R, Fritz J, Zavadil C, Schäfer G, Culig Z, Brunner A. Tumor-infiltrating immune cell subpopulations influence the oncologic outcome after intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy in bladder cancer. *Oncotarget.* 2016;7(26):39916-39930.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.9537>
- 24 Nunez-Nateras R, Castle EP, Protheroe CA, Stanton ML, Ocal TI, Ferrigni EN, Ochkur SI, Jacobsen EA, Hou YX, Andrews PE, Colby TV, Lee NA, Lee JJ. Predicting response to bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with carcinoma in situ of the bladder. *Urol Oncol.* 2014;32(1):45.e23-30.
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.06.008>
- 25 Racioppi M, Di Gianfrancesco L, Ragonese M, Palermo G, Sacco E, Bassi PF. Can Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predict the response to BCG in high-risk non muscle invasive bladder cancer? *Int Braz J Urol.* 2019;45(2):315-324.
<https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0249>
- 26 Akan S, Ediz C, Sahin A, Tavukcu HH, Urkmez A, Horasan A, Yilmaz O, Verit A. Can the systemic immune inflammation index be a predictor of BCG response in patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer? *Int J Clin Pract.* 2021;75(4):e13813.
<https://doi.org/10.1111/ijcp.13813>
- 27 Elsayy AA, Abol-Enein H, Laymon M, Ahmed AE, Essam A, Hamam ET, Zidan AA, Zahran MH, Shokeir AA, Awadalla A. Predictive value of immunological markers after bacille Calmette-Guérin induction in bladder cancer. *BJU Int.* 2022;130(4):444-453.
<https://doi.org/10.1111/bju.15582>
- 28 Palou J, Algaba F, Vera I, Rodriguez O, Villavicencio H, Sanchez-Carbajo M. Protein expression patterns of ezrin are predictors of progression in T1G3 bladder tumours treated with nonmaintenance bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol.* 2009;56(5):829-36.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.09.062>

- 29 Bertz S, Otto W, Denzinger S, Wieland WF, Burger M, Stöhr R, Link S, Hofstädter F, Hartmann A. Combination of CK20 and Ki-67 immunostaining analysis predicts recurrence, progression, and cancer-specific survival in pT1 urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2014;65(1):218-26.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.033>
- 30 Malmström PU, Hemdan T, Segersten U. Validation of the ezrin, CK20, and Ki-67 as potential predictive markers for BCG instillation therapy of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2017;35(8):532.e1-532.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.03.010>
- 31 Park J, Song C, Shin E, Hong JH, Kim CS, Ahn H. Do molecular biomarkers have prognostic value in primary T1G3 bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy? *Urol Oncol.* 2013;31(6):849-56.
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.06.004>
- 32 Ji M, Liu Y, Li Q, Li XD, Zhao WQ, Zhang H, Zhang X, Jiang JT, Wu CP. PD-1/PD-L1 pathway in non-small-cell lung cancer and its relation with EGFR mutation. *J Transl Med.* 2015;13:5.
<https://doi.org/10.1186/s12967-014-0373-0>
- 33 Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol.* 2012;24(2):207-12.
<https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.12.009>
- 34 Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, Iwai Y, Long AJ, Brown JA, Nunes R, Greenfield EA, Bourque K, Boussiotis VA, Carter LL, Carreno BM, Malenkovich N, Nishimura H, Okazaki T, Honjo T, Sharpe AH, Freeman GJ. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol.* 2001;2(3):261-8.
<https://doi.org/10.1038/85330>
- 35 Carosella ED, Ploussard G, LeMaout J, Desgrandchamps F. A Systematic Review of Immunotherapy in Urologic Cancer: Evolving Roles for Targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G. *Eur Urol.* 2015;68(2):267-79.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.02.032>
- 36 Powles T, Eder JP, Fine GD, Braithwaite FS, Loriot Y, Cruz C, Bellmunt J, Burris HA, Petrylak DP, Teng SL, Shen X, Boyd Z, Hegde PS, Chen DS, Vogelzang NJ. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature.* 2014;515(7528):558-62.
<https://doi.org/10.1038/nature13904>
- 37 Wankowicz SAM, Werner L, Orsola A, Novak J, Bowden M, Choueiri TK, de Torres I, Morote J, Freeman GJ, Signoretti S, Bellmunt J. Differential Expression of PD-L1 in High Grade T1 vs Muscle Invasive Bladder Carcinoma and its Prognostic Implications. *J Urol.* 2017;198(4):817-823.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.04.102>
- 38 Kamat AM, Li R, O'Donnell MA, Black PC, Roupert M, Catto JW, Comperat E, Ingersoll MA, Witjes WP, McConkey DJ, Witjes JA. Predicting Response to Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy: Are We There Yet? A Systematic Review. *Eur Urol.* 2018;73(5):738-748.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.10.003>
- 39 Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, Newling DW, Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49(3):466-5; discussion 475-7.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.031>
- 40 Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L, Gonzalez M, Hernandez R, Madero R, Ojea A, Pertusa C, Rodriguez-Molina J, Camacho JE, Isorna S, Rabadan M, Astobieta A, Montesinos M, Muntanola P, Gimeno A, Blas M, Martinez-Piñero JA; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol.* 2008;53(5):992-1001.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.10.006>
- 41 Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L, Ojea A, Portillo J, Montesinos M, Gonzalez M, Pertusa C, Rodriguez-Molina J, Camacho JE, Rabadan M, Astobieta A, Isorna S, Muntanola P, Gimeno A, Blas M, Martinez-Piñero JA; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol.* 2011;60(3):423-30.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.05.033>
- 42 Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L, Gonzalez M, Portillo J, Ojea A, Pertusa C, Rodriguez-Molina J, Camacho JE, Rabadan M, Astobieta A, Montesinos M, Isorna S, Muntanola P, Gimeno A, Blas M, Martinez-Piñero JA. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guérin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009;182(5):2195-203.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.016>

Сведения об авторах | Information about the authors

Светлана Юрьевна Коняшкина — врач-уролог онкологического отделения №6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России г. Санкт-Петербург Россия

Svetlana Yu. Konyashkina — M.D.; Urologist, Oncology Division No.6 (Andrology and Oncological Urology), Research Centre of Urology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2311-134X>
svetkonyashkina@gmail.com

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 г. Санкт-Петербург Россия

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

Сергей Борисович Петров — доктор медицинских наук, профессор; руководитель НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России г. Санкт-Петербург Россия

Sergey B. Petrov — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Research Centre of Urology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>
petrov-uro@yandex.ru

Эндоскопически ретроградно контролируемое перкутанное лечение чашечного свища трансплантированной почки

© Бахман Г. Гулиев¹, Евгений О. Стецки¹, Орхан Н. Аллахвердиев²

¹ Центр урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы
191014, Россия, г. Санкт-Петербург, пр-т Литейный, д. 56

² 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

Аннотация

Введение. Чашечковый свищ является редким урологическим осложнением трансплантации почки и может быть причиной отторжения трансплантата в послеоперационном периоде. Методы лечения варьируются от стентирования мочеточника или пункционной нефростомии до парциальной нефрэктомии.

Цель исследования. Представить клиническое наблюдение успешного эндоскопически ретроградно контролируемого перкутанного лечения свища чашечки трансплантированной почки.

Клиническое наблюдение. Под нашим наблюдением находится пациент после аллотрансплантации почки, у которого в послеоперационном периоде при контрольном ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлено параренальное жидкостное образование в левой подвздошной области. Произведено его перкутанное дренирование. Биохимический анализ установил высокий уровень креатинина и мочевины в отделяемом по дренажу. Несмотря на наличие мочеточникового стента и уретрального катетера, по дренажу выделялось около 500 – 600 мл мочи в сутки. В связи с отсутствием расширения полостной системы почки выполнение чрескожной пункционной нефростомии не представлялось возможным. В литотомическом положении, наполнив гибкую уретеропиелоскопию, установили поврежденную чашку. Далее перкутанно прицельно на неё и дистальный конец трансуретрально введенного эндоскопа провели пункцию таким образом, чтобы кончик иглы появился в паранефральной полости напротив травмированной чашки. Под контролем гибкого уретероскопа иглу провели в лоханку, по струне установили нефростомический дренаж 12 Ch. Осложнений не было, нефростомический дренаж функционировал адекватно. В течение недели отделяемое по дренажу прекратилось, он был удалён. При контрольном обследовании спустя 9 недель после операции жалоб у пациента нет, УЗИ почки без особенностей, нефростома была удалена.

Заключение. Вышеописанный подход является малоинвазивным, доступным и эффективным способом лечения фистулы чашки пересаженной почки.

Ключевые слова: трансплантация почки; свищ чашки; осложнение; эндоскопическое лечение; гибкая уретероскопия

Аббревиатуры: мочевой свищ (МС); почечная артерия (ПА); парциальная нефрэктомия (ПН); почечный трансплантат (ПТ); ультразвуковое исследование (УЗИ); хроническая болезнь почек (ХБП); чашечно-лоханочная система (ЧЛС); чрескожная пункционная нефростомия (ЧПНС)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Пациент подписал информированное согласие на обработку и публикацию своих данных. **Вклад авторов.** Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку статьи.

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

Поступила в редакцию: 01.11.2022. **Принята к публикации:** 13.12.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Гулиев Б.Г., Стецки Е.О., Аллахвердиев О.Н. Эндоскопически ретроградно контролируемое перкутанное лечение чашечного свища трансплантированной почки. *Вестник урологии*. 2022;10(4):165-170. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-165-170.

Retrograde endoscopic-assisted percutaneous treatment of transplanted kidney calyceal fistula

© Bakhman G. Guliev¹, Evgeniy O. Stetsik¹, Orkhan N. Allakhverdiev²

¹ St. Petersburg Mariinsky Hospital – Urology Centre with Robot-assisted Surgery

56 Liteiny Ave., St. Petersburg, 191014, Russian Federation

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University

6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

Abstract

Introduction. Calyceal fistula is a rare complication of a renal transplantation. This complication can lead to postoperative graft failure. The treatment approaches range from a partial nephrectomy to a routine nephrostomy.

Objective. To present the successful application of the retrograde endoscopic-assisted percutaneous treatment of transplanted kidney calyceal fistula.

Clinical case. A patient after kidney allotransplantation is under our care. Control postoperative ultrasound examination revealed a pararenal fluid mass in the left iliac region. Its percutaneous drainage was performed. Biochemical analysis revealed high levels of creatinine and urea in the drainage discharge. Despite ureteral stent and urethral catheter drainage, about 500 to 600 ml of urine per day was excreted by the drainage. Percutaneous puncture nephrostomy could not be performed due to the absence of dilatation of the renal cavity system. In the lithotomic position, the damaged calyx was identified by performing flexible ureteropyeloscopy. Then we percutaneously targeted the injured calyx and the distal end of the ureteroscope inserted transurethrally, so that the needle tip appeared in the paranephral cavity opposite the injured calyx. Under the control of a flexible ureteroscope the needle was inserted into the kidney pelvis, a nephrostomy tube 12 Ch was placed along the string. The discharge through the drain stopped within a week and it was removed. Follow-up examination nine weeks after surgery revealed that the patient had no complaints and renal ultrasound showed no features, so the nephrostomy tube was removed.

Conclusion. The described method is the minimally invasive, affordable, and efficient method for the treatment of transplanted kidney calyceal fistula.

Keywords: kidney transplantation; calyx; calyceal fistula; complication; endoscopy; flexible ureteroscopy

Abbreviations: chronic kidney disease (CKD); urinary fistula (UF); renal artery (RA); partial nephrectomy (PN); renal transplant (RT); ultrasound (US); renal tubular system (RTS); percutaneous nephrostomy (PNS)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** All authors made an equivalent contribution to the preparation of the manuscript

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

Received: 11/01/2022. **Accepted:** 12/13/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Guliev B.G., Stetsik E.O., Allakhverdiev O.N. Retrograde endoscopic-assisted percutaneous treatment of transplanted kidney calyceal fistula. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):165-170. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-165-170.

Введение

Свищ чашечки является редким урологическим осложнением после трансплантации почки, частота его встречаемости составляет 0,27 – 2,60% [1 – 3]. Подобное осложнение требует тщательной диагностики и лечения, поскольку в послеоперационном периоде оно может быть пусковым фактором, приводящим к отторжению трансплантата. На сегодняшний день существуют различные подходы к лечению чашечной фистулы. Методы лечения варьируются от стентирования мочеточника или пункционной нефростомии до парциальной нефрэктомии (ПН).

Цель исследования: представить клиническое наблюдение успешного эндоскопически ретроградно контролируемого перкутанного лечения свища чашечки трансплантированной почки.

Клиническое наблюдение

Пациент М., 58 лет, 13.07.2022 года перенёс аллотрансплантацию почки. В течение длительного времени страдал хроническим гломерулонефритом и хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии. С ноября года получал заместительную почечную терапию программным гемодиализом. В послеоперационном периоде 25.07.2022 года при контрольном УЗИ обнаружено паранеральное жидкостное образование в левой подвздошной области, которое было расценено как мочевой затёк. 26.08.2022 года произведено его перкутанное дренирование, биохимический анализ установил высокий уровень креатинина и мочевины в отделяемом по дренажу. При компьютерной томографии выявлена экстравазация контрастного вещества в паранеральное пространство через свищевой ход в средней группе чашечек (рис. 1).

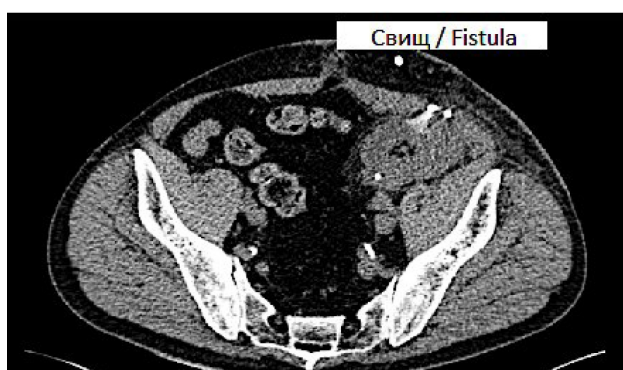


Рисунок 1. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием: визуализируется экстравазат мочи через свищевой ход в средней группе чашек

Figure 1. Contrast-enhanced computed tomography image: urine leakage through the fistula into the middle renal calyces

Пациенту был установлен диагноз «Хронический гломерулонефрит, ХБП 5 стадии, гемодиализ с 14.11.2018 года, аллотрансплантация почки от 13.07.2022 года, мочевого свища трансплантированной почки, уринома». Несмотря на наличие мочеточникового стента и уретрального катетера, по дренажу выделялось около 500 – 600 мл мочи, полостная система не была расширена, выполнить ЧПНС не представлялось возможным. 01.08.2022 года было проведено эндоскопически ретроградно контролируемое перкутанное лечение чашечного свища трансплантированной почки. Операция выполнена под эндотрахеальным нар-

козом. Пациент был уложен в полубоковое литотомическое положение для комбинированного ретроградного и перкутанного доступа в чашечно-лоханочную систему (ЧЛС) почки, контралатеральную ногу максимально отвели в сторону. Операцию начали с уретроцистоскопии и удаления стента. Под рентгеновским контролем установили струну до почечной лоханки и выполнили ригидную уретероскопию для осмотра мочеточника, лоханки и верхней группы чашечек. После низведения дистального конца уретероскопа в проксимальную часть мочеточника была выполнена ретроградная уретеропиелогRAFия (рис. 2А), которая позволила уточнить зону утечки мочи. Ригидный инструмент извлекли и по струне установили мочеточниковый коуж 12 Ш для проведения в ЧЛС гибкого уретеропиелоскопа. При осмотре последним в средней группе определили участок некроза, покрытый фибрином ≈ 1 см, в зоне которого визуализируется свищевой ход (рис. 2В, 2С). Провели перкутанное дренирование ЧЛС через повреждённую чашку под контролем гибкого эндоскопа. Второй хирург под комбинированным ультразвуковым и рентгеновским контролем, ориентируясь на дистальный конец уретероскопа, выполнил пункцию ЧЛС почки через повреждённую чашку, антеградно проведя струну (рис. 3А). Перкутанно установлен нефростомический дренаж, его положение определили с помощью антеградной пиелогRAFии (рис. 3В).

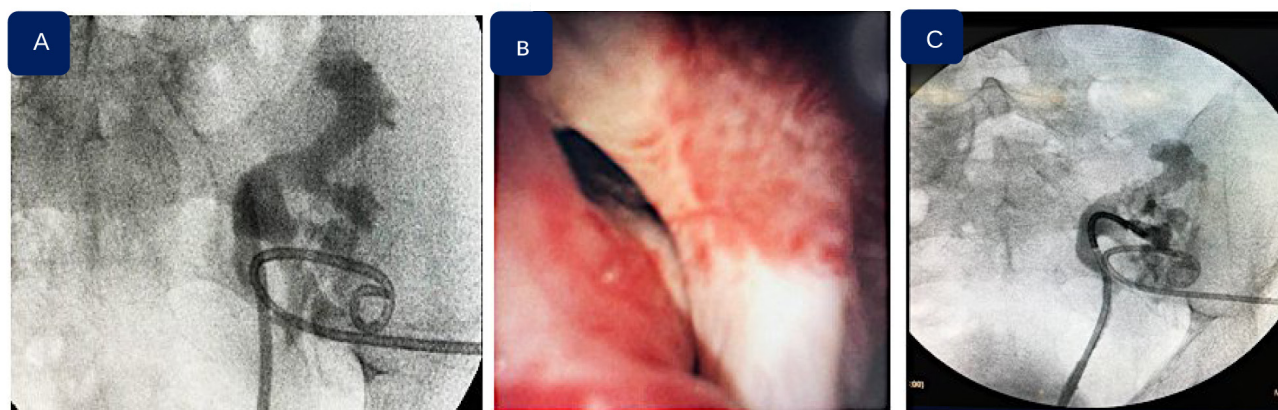


Рисунок 2. Ретроградная уретеропиелоскопия ригидным и гибким эндоскопами: А — затёк контрастного вещества при ретроградной пиелогRAFии; В — визуализация щелевидного свища; С — гибкая уретеропиелоскопия с ретроградной пиелогRAFией

Figure 2. Retrograde ureteropyeloscopy using rigid and flexible endoscopes: А — retrograde pyelography: contrast agent extravasation; В — calyceal fistula; С — flexible ureteropyelography with retrograde pyelography

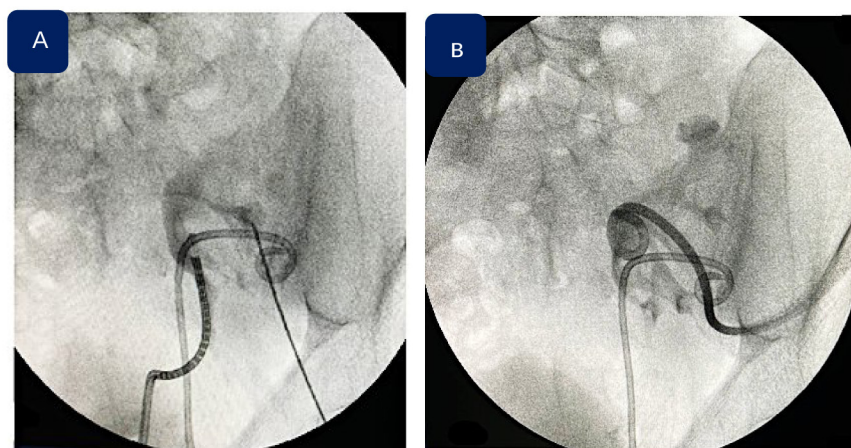


Рисунок 3. Установка нефростомического дренажа: А — пункция повреждённой чашки; В — антеградная пиелография после установки нефростомического дренажа

Figure 3. Nephrostomy tube placement: A — puncture of the injured calyx; B — antegrade pyelography after nephrostomy tube placement

Далее гибкий уретероскоп и мочеточниковый кожух были извлечены, установлены мочеточниковый стент и уретральный катетер 18 Ch. Осложнений не было, нефростомический дренаж функционировал адекватно. В течение недели отделяемое из уриномы по дренажу прекратилось, он был удалён. При контрольном обследовании спустя 9 недель после операции жалоб у пациента нет, на УЗИ почка без изменений.

Обсуждение

В настоящее время значимость урологических осложнений после трансплантации почки не теряет своей актуальности. A. Dinckan et al. (2004) проанализировали 965 трансплантаций, в структуре осложнений мочевыводящих путей частота мочевых свищей (МС) составила 1,55% [4]. Схожие данные были получены J. A. Carvalho et al. (2019) на основании анализа 3102 трансплантаций, частота МС была 2,3% [5]. МС чаще встречаются в области уретероцистоанастомоза, в результате некроза дистального участка мочеточника донорского трансплантата [6]. Однако в данном случае мы столкнулись с более редким видом МС — чашечковым свищем. К возникновению подобного осложнения приводит фокальный некроз чашки и паренхимы почки, который является следствием ишемии паренхимы почки [7]. С. Lagergren et al. (1962) провели комбинированное микроангиографическое и гистологическое исследования почек с папиллярным некрозом. Авторы обнаружили, что в большинстве препаратов

определяется перигломерулярный фиброз, вызывающий полную или частичную закупорку артериол, питающих мозговой слой почки. Данные изменения нарушают кровоснабжение в области почечных пирамид, что в итоге приводит к некрозу [8]. Определённый вклад в развитие папиллярного некроза почечного трансплантата (ПТ) вносят сопутствующие заболевания донора или реципиента в послеоперационном периоде [9]. В приведённом клиническом наблюдении ПТ имел две главные почечные артерии (ПА). В устье обоих сосудов были атеросклеротические бляшки, в одной из них отмечался гемодинамически значимый стеноз. По данным литературы, чашечные свищи чаще встречаются при наличии нескольких ПА. J. L. Gutiérrez-Calzada et al. (1995) проанализировали результаты 543 пересадок почки и обнаружили МС у шести пациентов [2]. Примечательно, что у 5 из них ПТ имели несколько ПА. Аналогичным образом М. Н. Goldman et al. (1995) среди 239 аллотрансплантаций наблюдали чашечные свищи в 2,6% случаев, все ПТ имели множественные ПА [3]. Напротив, О. Basaran et al. (2004) после 79 пересадок ПТ с множественными ПА не обнаружили взаимосвязи между количеством ПА и частотой возникновения чашечных свищей. Для предупреждения сосудистых осложнений авторы выявляют ПТ с двойными или множественными ПА при предоперационной подготовке. Подобные ПТ пересаживались только в случае отсутствия альтернативных ПТ и при полной совместимости донора и реципи-

ента. Также авторы предупреждали о риске осложнений микрохирургической коррекции повреждённых артерий [10]. Несомненно, при пересадке почки с несколькими ПА необходимо учитывать ряд особенностей. К примеру, увеличение времени наложения анастомоза, что потенциально повышает риск ишемических осложнений.

Наиболее часто используемым методом лечения чашечных свищей является ПН трансплантированной почки, в ходе оперативного вмешательства удаляются некротизированные ткани и зашивается ЧЛС почки. J. L. Gutiérrez-Calzada et al. (1995) выполнили ПН шести пациентам с подобным осложнением. Объём некроза составлял 25,0 – 40,0% от паренхимы почки. У четырёх больных после резекции устанавливалась нефростома, у двух использовали мочеточниковый катетер. Зона иссечения тканей закрывалась лоскутом париетальной брюшины в трёх случаях, у остальных больных — аллогенной лиофилизированной твёрдой мозговой оболочкой. Авторы сообщают, что у пяти пациентов рецидивов МС не было, один пациент умер вследствие кардиопульмональных осложнений в послеоперационном периоде [2]. R. Krol et al. (2006) у пациента 57 лет наблюдали поздний свищ чашечки, который развился спустя пять месяцев после аллотрансплантации. Авторы решили выполнить ПН, операция завершилась стентированием суженного мочеточника. При контрольном обследовании спустя три месяца после операции пациент жалоб не предъявлял и данных о подтекании мочи не получено [11]. Опыт применения ПН приводится и другими авторами [12 – 16].

Перкутанное дренирование ЧЛС почки также используется в качестве единственного метода лечения. W. Ngatchou et al. (2002) диагностировали у пациента 49 лет подобное осложнение в послеоперационном периоде. На 15-й день после операции на УЗИ было обнаружено жидкостное образование у нижнего полюса ПТ, магнитно-резонансная томография установила наличие некроза в нижнем полюсе и мочевого затёка. Было выполнено перкутанное дренирование ЧЛС, через 23 дня нефростома была удалена, данных о наличии утечки мочи не получено [17]. R. Chahal et al. (2004) также продемонстрировали положительный опыт применения нефростомии при лечении фистулы чашечки у 33-летней пациентки [16].

L. Riera Canals et al. (2003) показали опыт применения N-бутил-2-цианоакрилата при стойком свище чашки ПТ. На 14-й день в послеоперационном периоде пациентка 30 лет предъявила жалобы на вздутие и боль в животе, по рентгеноскопическим данным определялась периренальная экставазация контрастного вещества. При ревизии был обнаружен инфаркт нижнего полюса почки и некроз дистального отдела мочеточника, были выполнены ПН, уретероцистоанастомоз и установка нефростомы. Свищ сохранялся в течение нескольких недель, несмотря на адекватную функцию нефростомы. Было принято решение использовать N-бутил-2-цианоакрилат. Клей ввели в свищевой ход антеградным доступом под флюороскопическим контролем. При наблюдении в течение 22 месяцев рецидива не было [18]. Случаи нефрэктомии трансплантата по поводу длительно не заживающей фистулы чашки также описаны в литературе [7].

В силу редкости данного осложнения довольно сложно установить оптимальные методы его лечения. Мы представили вариант малоинвазивного, несложного, недорого и эффективного лечения свища чашечки после трансплантации почки. Безусловно, вышеупомянутая методика была применена только в одном клиническом случае, целью наших будущих исследований будет накопление опыта лечения больных с подобными осложнениями и усовершенствование предложенной методики, которая успешно применялась нами у больных со стойкими МС после резекции почки [19].

Заключение

Причина возникновения свища чашки почечного трансплантата несёт комплексный характер. Для ликвидации зоны утечки мочи применяется парциальная нефрэктомия, также описаны случаи применения только перкутанного дренирования чашечно-лоханочной системы, в единичном случае при стойком мочевом свище был использован цианокрилат. Альтернативным вариантом лечения является ретроградно эндоскопически контролируемое перкутанное дренирование чашечно-лоханочной системы почки, которое предупреждает риск отторжения почечного трансплантата и характеризуется малой инвазивностью.

Список литературы | References

- 1 Li Marzi V, Filocamo MT, Dattolo E, Zanazzi M, Paoletti MC, Marzocco M, Villari D, Salvadori M, Nicita G. The treatment of fistulae and ureteral stenosis after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(6):2516-7. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.06.049>
- 2 Gutiérrez-Calzada JL, Ramos-Titos J, González-Bonilla JA, García-Vaquero AS, Martín-Morales A, Burgos-Rodríguez R. Caliceal fistula formation following renal transplantation: management with partial nephrectomy and ureteral replacement. *J Urol.* 1995;153(3 Pt 1):612-4. <https://doi.org/10.1097/00005392-199503000-00015>
- 3 Goldman MH, Burleson RL, Tilney NL, Vineyard GC, Wilson RE. Calyceal-cutaneous fistulae in renal transplant patients. *Ann Surg.* 1976;184(6):679-81. <https://doi.org/10.1097/0000658-197612000-00003>
- 4 Dinckan A, Tekin A, Turkiymaz S, Kocak H, Gurkan A, Erdogan O, Tuncer M, Demirbas A. Early and late urological complications corrected surgically following renal transplantation. *Transpl Int.* 2007;20(8):702-7. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2007.00500.x>
- 5 Carvalho JA, Nunes P, Antunes H, Parada B, Tavares da Silva E, Rodrigues L, Roseiro A, Bastos C, Macário F, Figueiredo A. Surgical Complications in Kidney Transplantation: An Overview of a Portuguese Reference Center. *Transplant Proc.* 2019;51(5):1590-1596. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.05.001>
- 6 Nie ZL, Zhang KQ, Li QS, Jin FS, Zhu FQ, Huo WQ. Treatment of urinary fistula after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(5):1624-6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.10.103>
- 7 Van Poppel H, Arango O, Gil-Vernet JM. Caliceal urinary fistula in renal allotransplantation. Case report and review of the literature. *Eur Urol.* 1985;11(4):277-81. <https://doi.org/10.1159/000472515>
- 8 Lagergren C, Ljungqvist A. The intrarenal arterial pattern in renal papillary necrosis. A micro-angiographic and histologic study. *Am J Pathol.* 1962;41(6):633-43. PMID: 13928054; PMCID: PMC1949633
- 9 Kaude JV, Stone M, Fuller TJ, Cade R, Tarrant DG, Juncos LI. Papillary necrosis in kidney transplant patients. *Radiology.* 1976;120(1):69-74. <https://doi.org/10.1148/120.1.69>
- 10 Başaran O, Moray G, Emiroğlu R, Alevli F, Haberal M. Graft and patient outcomes among recipients of renal grafts with multiple arteries. *Transplant Proc.* 2004;36(1):102-4. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2003.11.012>
- 11 Król R, Ziaja J, Kolonko A, Chudek J, Wiecek A, Cierpka L. Late caliceal fistula after kidney transplantation. *Int J Urol.* 2006;13(8):1115-7. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01508.x>
- 12 Torricelli FC, Piovesan AC, Antonopoulos IM, Falci R Jr, Saito FJ, Kanashiro H, Ebaid GX, Nahas WC. Caliceal-cutaneous fistula after kidney transplantation. *Urology.* 2012;79(5):e71. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.01.018>
- 13 Susan LP, Daughtry JD, Braun WE, Banowsky LH, Straffon RA, Valenzuela R. Case report. Delayed calyceal cutaneous fistula after renal transplantation. *Cleve Clin Q.* 1978;45(3):287-91. <https://doi.org/10.3949/ccjm.45.3.287>
- 14 Sert S, Dalgıç A, Akkık N, Buyan N, Söylemezoglu O, Hasanoğlu E. A stormy transplant case with happy ending. *Int Urol Nephrol.* 1999;31(1):119-23. <https://doi.org/10.1023/a:1007192327717>
- 15 Schiff M Jr, McGuire EJ, Webster J. Successful management of caliceal fistulas following renal transplantation. *Arch Surg.* 1975;110(9):1129-32. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1975.01360150073013>
- 16 Chahal R, Madaan S, Guleria S, Lodge JP, Spencer JA. A complex caliceal-cutaneous and caliceal-peritoneal fistula in a renal transplant patient: a case for conservative management. *Int Urol Nephrol.* 2004;36(2):245-7. <https://doi.org/10.1023/b:urol.0000034654.26422.f7>
- 17 Ngatchou W, Hoang AD, Firket C, Bali MA, Nicaise N, Loi P, Guimfacq V, De Pauw L. Caliceal fistula in kidney transplantation. The role of magnetic resonance imaging. *Transpl Int.* 2002;15(1):45-9. <https://doi.org/10.1007/s00147-001-0372-y>
- 18 Riera Canals L, Arbeláez Arango S, González-Satue C, Sancho C, Domínguez J, Buisan Rueda O, Serrallach Milá N. Fistula calicular en injerto renal tratada con N-butyl-2-cyanoacrylate [Calyceal fistula in a renal allograft treated with N-Butyl-2-cyanoacrylate]. *Actas Urol Esp.* 2003;27(7):543-5. (In Spanish) [https://doi.org/10.1016/s0210-4806\(03\)72969-6](https://doi.org/10.1016/s0210-4806(03)72969-6)
- 19 Гулиев Б.Г., Король Е.И., Авазханов Ж.П., Якубов Х.Х., Агагулов М.У., Талышинский А.Э. Эндоскопически ретроградно контролируемое перкутанное лечение мочевых свищей после парциальной нефрэктомии. *Онкоурология.* 2021;17(2):128-138. Guliev B.G., Korol E.I., Avazkhanov Z.P., Yakubov K.K., Agayulov M.U., Talyshinskiy A.E. Retrograde endoscopic assisted percutaneous treatment of urinary fistulas after partial nephrectomy. *Cancer Urology.* 2021;17(2):128-138. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-2-128-138>

Сведения об авторах | Information about the authors

Бахман Гидаятович Гулиев — доктор медицинских наук, профессор; руководитель Центра урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы

г. Санкт-Петербург, Россия

Bakhman G. Guliev — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Urology Centre with Robot-assisted Surgery, St. Petersburg Mariinsky Hospital

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-2359-6973>

gulievbg@mail.ru

Евгений Олегович Стецик — врач-уролог Центра урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы

г. Санкт-Петербург, Россия

Evgeniy O. Stetsik — M.D., Urologist; Urology Centre with Robot-assisted Surgery, St. Petersburg Mariinsky Hospital

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-5300-5479>

stetsik8@mail.ru

Орхан Нафиг оглы Аллахвердиев — студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

Orkhan N. Allakhverdiev — Student, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-5897-0729>

orkhan.all@mail.ru



Контактная уретеролитотрипсия крупного конкремента мочеочника у ребёнка 3-х лет

© Игорь В. Ключа^{1,2}, Владимир В. Сизонов^{1,2}, Игорь И. Белоусов²,
Владимир В. Вигера²

¹ ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»

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

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

Аннотация

Случаи лечения гигантских камней мочеочника у детей раннего возраста являются редкими клиническими наблюдениями с вариабельной хирургической тактикой. В настоящем наблюдении представлен случай эффективного и безопасного эндоскопического лечения гигантского камня мочеочника у ребёнка раннего возраста. Пациент — ребёнок 3-х лет, мужского пола, при обследовании по поводу болей в животе и лихорадки диагностирован конкремент до 30 мм дистального отдела левого мочеочника, осложнённый уретерогидронефрозом. Первым этапом лечения выполнено стентирование мочеочника, при котором камень мигрировал в среднюю треть мочеочника. Вторым этапом лечения произведена контактная уретеролитотрипсия полуригидным уретероскопом 9 Ch («Richard Wolf» GmbH, Knittlingen, Germany) и пневматическим литотриптером Swiss LithoClast® 2 («E.M.S. Electro Medical Systems» S.A., Nyon, Suisse), стентирование мочеочника внутренним стентом (2-сторонний PigTail, 4.5 Ch). Третьим этапом в отсроченном периоде проведена дистанционная литотрипсия «каменной дорожки» с помощью Dornier Compact Sigma («Dornier MedTech» GmbH, Weßling, Germany) и удаление стента. По данным контрольного обследования, резидуальные конкременты не выявлены. Осложнений лечения не зарегистрировано. Применение этапного мультимодального лечения гигантского камня мочеочника привело к полной элиминации последнего; эндоскопическая оценка мочеочника позволила выявить сопутствующую патологию проксимального отдела мочеочника, требующую своей оценки в отсроченном периоде; стентирование мочеочника способствовало нормализации функции почки. Достигнутый результат отражает максимальную эффективность и высокий профиль безопасности применённой методики хирургии.

Ключевые слова: уретеролитиаз; крупный камень мочеочника; мультимодальное лечение; ДУВЛ, уретероскопия; контактная литотрипсия

Аббревиатуры: дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ); лоханочно-мочеочниковый сегмент (ЛМС); мочекаменная болезнь (МКБ); мультиспиральная компьютерная томографии (МСКТ); ультразвуковое исследование (УЗИ); электронно-оптический преобразователь (ЭОП); единицы Хаунсфилда / Hounsfield Units (HU)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Родители пациента подписали информированное согласие на обработку и публикацию данных ребёнка. **Вклад авторов:** И.В. Ключа — сбор материала, написание текста рукописи; В.В. Сизонов — написание текста рукописи, научное руководство; И.И. Белоусов — научное руководство, научное редактирование; В.В. Вигера — обзор литературы, написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Игорь Иванович Белоусов; e-mail: belrost_dept@mail.ru

Поступила в редакцию: 24.08.2022. **Принята к публикации:** 11.10.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Ключа И.В., Сизонов В.В., Белоусов И.И., Вигера В.В. Контактная уретеролитотрипсия крупного конкремента мочеочника у ребёнка 3-х лет. *Вестник урологии*. 2022;10(4):171-178. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-171-178.

Contact ureterolithotripsy of a giant ureteral stone in a 3-year-old child

© Igor V. Klyuka^{1,2}, Vladimir V. Sizonov^{1,2}, Igor I. Belousov², Vladimir V. Vigera²

¹ Rostov-on-Don Regional Children's Clinical Hospital
14 339th Strelkovoy Divisii St., Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation

² Rostov State Medical University
29 Nakhichevskiy Ln., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

Abstract

Giant ureteral stones in young children are extremely rare and their surgical treatment tactics are variable. The present case describes a case of effective and safe endoscopic treatment of giant ureteral stones in a young child. The patient is a 3-year-old male child. Examination findings of abdominal pain and fever verified a left distal ureteric stone up to 30 mm complicated by ureterohydronephrosis. The first treatment stage was ureteral stenting, in which the stone migrated to the middle ureteral third. The second treatment stage was contact ureterolithotripsy with a 9 Ch semi-rigid ureteroscope («Richard Wolf» GmbH, Knittlingen, Germany) and Swiss LithoClast® 2 pneumatic lithotripter («E.M.S. Electro Medical Systems» S.A., Nyon, Suisse), ureteral stenting (2-way PigTail, 4.5 Ch). The third treatment stage in the delayed period was extracorporeal shockwave lithotripsy of the steinstrasse using the Dornier Compact Sigma («Dornier MedTech» GmbH, Weßling, Germany) and stent removal. Residual stones were not revealed according to the follow-up examination. No treatment complications were registered. The multimodal staged treatment of a giant ureteral stone resulted in its complete elimination. Next-step ureteral endoscopy made it possible to identify concomitant pathology of the proximal ureter, which required its evaluation in the delayed period. Ureteral stenting contributed to the restoration of renal function. The result achieved reflects the maximum efficiency and high safety of the surgical technique applied.

Keywords: ureterolithiasis; ureteral stone; giant; large; multimodal treatment; ureteroscopy; contact lithotripsy; ESWL

Abbreviations: extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL); ureteral-pelvic junction (UPJ); urolithiasis (UL); multisliced computed tomography (MSCT); ultrasound examination (ultrasound); electron-optical converter (EOP); Hounsfield Units (HU)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest. **Informed consent.** The patient's parents signed an informed consent to the processing and publication of the child's data. **Authors' contributions:** I.V. Klyuka — data acquisition, drafting the manuscript; V.V. Sizonov — drafting the manuscript, scientific guidance; I.I. Belousov — scientific guidance, scientific editing; V.V. Vigera — literature review, drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Igor Ivanovich Belousov; e-mail: belrost_dept@mail.ru

Received: 08/24/2022. **Accepted:** 10/11/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Klyuka I.V., Sizonov V.V., Belousov I.I., Vigera V.V. Contact ureterolithotripsy of a giant ureteral stone in a 3-year-old child. Vestn. Urol. 2022;10(4):171-178. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-171-178.

Введение

Среди пациентов с мочекаменной болезнью дети составляют около 1%. В среднем мочекаменная болезнь (МКБ) встречается у 23,9 на 100 000 детей [1].

Эпидемиологические исследования, проведённые в ряде развитых стран, показали, что распространённость МКБ во всем мире имеет чёткую тенденцию к росту. Заболеваемость и распространённость МКБ с 2005 по 2019 год среди взрослого населения неуклонно увеличивались во всех регионах Российской Федерации, в то время как роста заболеваемости у детей не отмечено [2].

В настоящий момент единого определения «крупный камень мочеточника» не существует, равно как в урологическом сообществе не выработана стандартизованная хирургическая тактика ведения детей с уретеролитиазом более 20 мм. Прежде всего это объясняется редкостью подобных кли-

нических наблюдений, а существующие многочисленные работы по ведению таких пациентов носят преимущественно практическую направленность. В них описаны разнообразные хирургические приёмы, от простых (дистанционная ударно-волновая литотрипсия — ДУВЛ) до высокотехнологичных, таких как лазерная литотрипсия с гибкими эндоскопами. Безусловно, эффективность и безопасность лечения уретеролитиаза являются главными составляющими выбора той или иной хирургической тактики.

С учётом вышеизложенного, а также принимая во внимание возраст ребёнка (до 3-х лет) актуальность представляемого клинического случая является очевидной.

Цель исследования: демонстрация возможности эффективного и безопасного эндоскопического лечения гигантского камня мочеточника у ребёнка первых трех лет жизни.

Клиническое наблюдение

Пациент М., 3-х лет, госпитализирован в мае 2022 года с диагнозом: Мочекаменная болезнь. Крупный конкремент дистального отдела левого мочеточника. Стент левого мочеточника. Операция: стентирование левого мочеточника. Уретерогидронефроз слева. Инфекция мочевой системы.

В апреле 2022 года впервые выявлен уретерогидронефроз слева при выполнении УЗИ в связи с болями в животе, лихорадкой. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), выявлен гигантский конкремент дистального отдела левого мочеточника размерами $27 \times 29 \times 27$ мм и плотностью 1256 HU (Hounsfield Units — единицы Хаунсфилда), осложнённый уретерогидронефрозом (рис. 1).

С целью купирования боли и клинических проявлений инфекции мочевых путей по месту жительства пациенту в мочеточ-

ник, без лоханочного дренирования, установлен стент внутреннего дренирования, проведена медикаментозная терапия для купирования мочевой инфекции. На фоне лечения состояние ребёнка улучшилось, стабилизировалось, купированы боли и клинические проявления инфекции мочевых путей.

На момент поступления в клинику состояние пациента расценивалось как удовлетворительное. При обзорной урографии зафиксирована миграция конкремента проксимально (от локализации, установленной при первичном обследовании) до средней трети мочеточника, возникшая, вероятно, при установке стента. С учётом локализации камня принято решение о выполнении этапного мультимодального лечения, где первым этапом являлась ретроградная контактная уретеролитотрипсия.



Рисунок 1. Мультиспиральные томограммы, вид до лечения. Гидроуретеронефроз с истончением паренхимы левой почки, камень дистального отдела левого мочеточника: А — коронарная проекция; В — фронтальная проекция; С — сагитальная проекция

Figure 1. Computed tomograms, view before treatment. Hydroureteronephrosis with parenchymal thinning in the left kidney, a stone in the left-sided distal ureteral third: A – coronal plane view; B – frontal view; C – sagittal plane view

Операция — диагностическая уретроцистоскопия, ретроградная контактная уретеролитотрипсия (литотриптер Swiss LithoClast® 2 — «E.M.S. Electro Medical Systems» S.A., Nyon, Suisse) с последующей контрольной уретероцистоскопией слева (уретероскоп 9 Ch — «Richard Wolf» GmbH, Knittlingen, Germany), стентирование левого мочеточника. Длительность операции — 210 минут.

Ход операции: в литотомическом положении под общим обезболиванием после соответствующей обработки операционного поля эндоскоп проведён по уретре в мочевой пузырь. Патологии уретры не выявлено. Мочевой пузырь физиологической ёмкости, расположение и форма мочеточниковых устьев типичные. Щипцами-экстрактором удалён стент левого мочеточника. Эндоскоп без технических сложностей проведён через устье левого мочеточника до среднего отдела, где визуализирован конкремент (рис. 2). Без технических особенностей типично выполнена пневматическая контактная литотрипсия до мелких фрагментов (рис. 3), из которых наиболее крупные удалены щипцами-экстрактором.

После удаления части фрагментов уретероскоп проведён до зоны лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС), где обнаружено сужение, непреодолимое для мочеточникового катетера 5 Ch, пропу-

скающее струну-проводник. Под рентген-контролем ЭОПа (электронно-оптический преобразователь) произведено бужирование зоны ЛМС до 9 Ch, эндоскоп проведён в лоханку. При осмотре полостной системы почки визуализированы камни до 5 – 7 мм. Типично выполнено стентирование мочеточника внутренним стентом (2-сторонний PigTail, 4.5 Ch) с R-контролем расположения

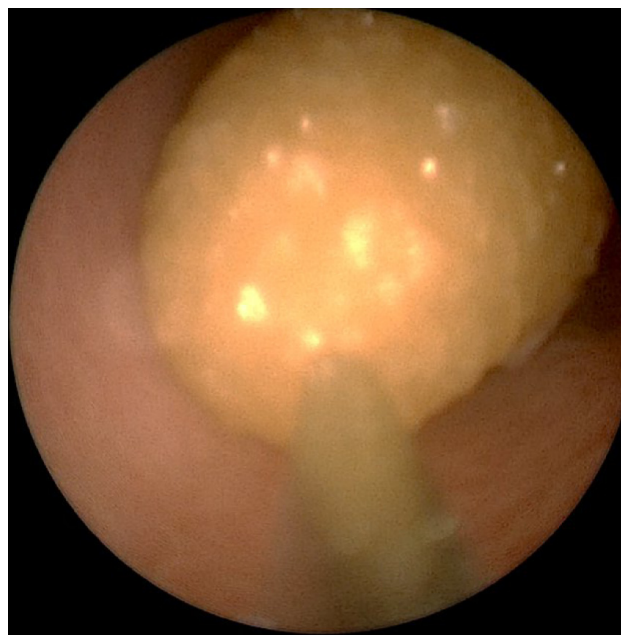


Рисунок 2. Уретероскопия. Визуализация конкремента

Figure 2. Ureteroscopy. Stone visualization

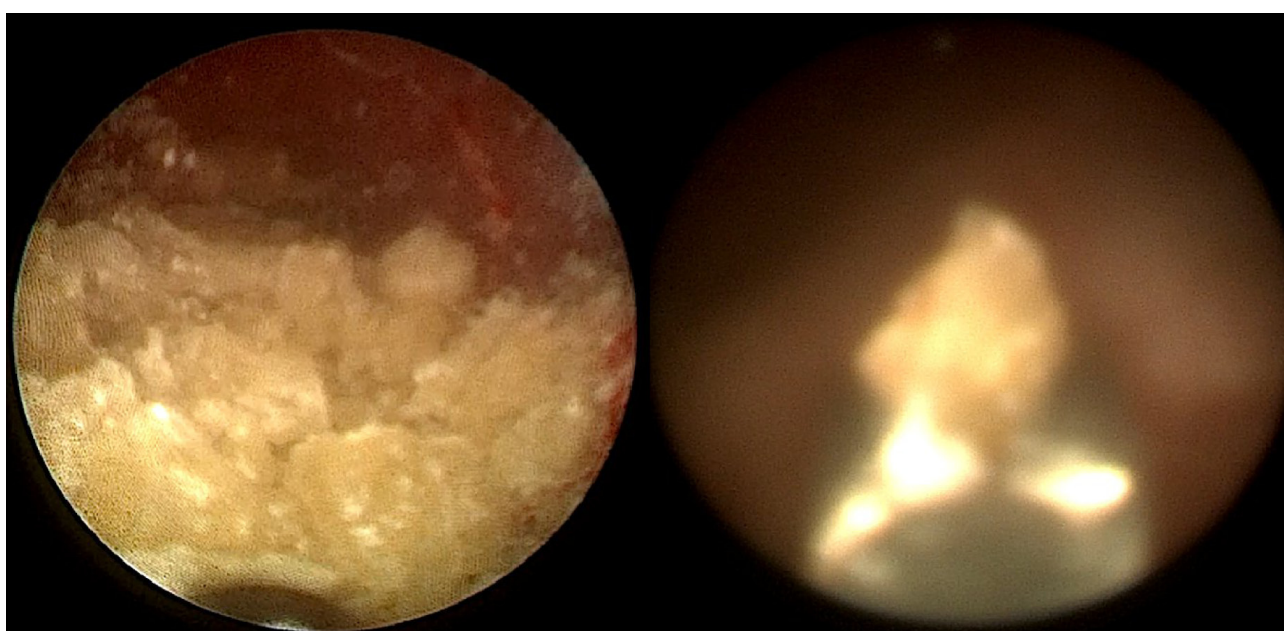


Рисунок 3. Слева — фрагменты камня, справа — их удаление щипцами-экстрактором

Figure 3. Left side — stone fragments, right side — stone removal with forceps-extractor

стента. Операция завершена уретральным дренированием мочевого пузыря. Осложнений не зафиксировано.

Послеоперационный период протекал благоприятно, типично, без каких-либо осложнений. На 3-и сутки после операции при удовлетворительном состоянии ребёнка удалён уретральный катетер, после чего отмечалось отхождение множественных фрагментов конкремента размерами до 3 мм. Последующий химический анализ фрагментов камня показал цистиновый его состав. Выписка произведена на 8-е сутки после операции. Следующий этап лечения рекомендован через 1 – 2 месяца после выписки.

Через 1,5 месяца пациенту выполнена МСКТ органов мочевой системы, в нижней трети левого мочеточника диагностирована так называемая «каменная дорожка», образованная резидуальными фрагментами первичного конкремента длиной до 22 мм при диаметре 10 мм (рис. 4).

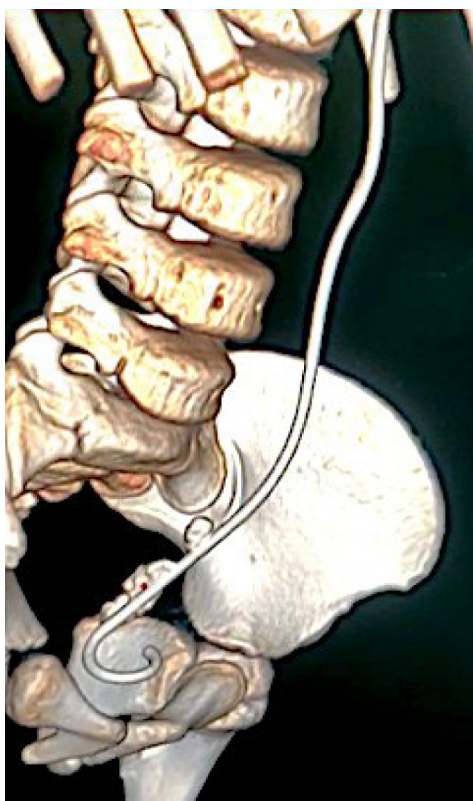


Рисунок 4. «Каменная дорожка» в дистальном отделе левого мочеточника. Почка дренирована внутренним мочеточниковым стентом 4,5 Ch

Figure 4. Steinstrasse in the the left-sided distal ureteral third. The kidney is drained with an internal ureteral stent (4.5 Ch)

Принято решение о проведении сеанса ДУВЛ с последующим удалением мочеточникового стента.

Операция — дистанционная ударно-волновая литотрипсия каменной дорожки дистального отдела левого мочеточника (ДУВЛ-установка Dornier Compact Sigma — «Dornier MedTech» GmbH, Weßling, Germany). Длительность операции — 35 минут, вид обезболивания — масочный наркоз. Вид энергии — электромагнитные ударные волны. Режимы ДУВЛ: энергия импульса — 22,0, мощность импульса — 16 кВ, количество импульсов — 500.

Непосредственно после окончания ДУВЛ ребёнку выполнена цистоскопия, во время которой был удалён мочеточниковый стент, установлен уретральный катетер. На следующие сутки после операции катетер удалён, при последующих мочеиспусканиях отмечено отхождение множества мелких резидуальных каменных фрагментов (рис. 5). Интраоперационных осложнений, а также осложнений послеоперационного периода не зарегистрировано. Контрольное УЗИ не показало дилатации полостных систем почек. Выписка ребёнка произведена на 2-е сутки после операции. Контрольная обзорная урография не выявила теней, подозрительных на конкременты в проекции органов мочевой системы (рис. 6).



Рисунок 5. Резидуальные каменные фрагменты, отошедшие после ДУВЛ «каменной дорожки»

Figure 5. Residual stone fragments released after ESWL of the steinstrasse

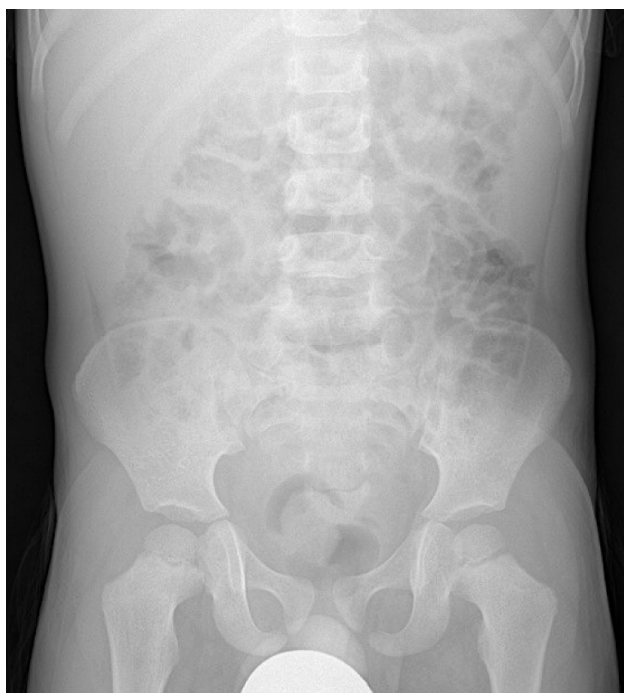


Рисунок 6. Обзорная урография перед выпиской. Теней, подозрительных на конкременты, в проекции мочевой системы не определяется
Figure 6. Pre-discharge non-enhanced urography. No shadows suspicious for stones are identified in the urinary system view

Обсуждение

Мочекаменная болезнь — образование камней вследствие нарушения факторов формального и каузального генеза в мочевых пространствах (органах), имеющих резервуарную функцию. В мочеточниках камни, как правило, диагностируются в местах физиологических / приобретённых сужений [3]. Физические параметры камня, размеры и плотность, являются факторами, определяющими хирургическую тактику ведения уретеролитиаза [3, 4].

В настоящий момент единого определения «крупный камень мочеточника» не существует. Большинство авторов за крупные камни мочеточников принимают конкременты размерами более 10 мм [5 – 7]. Другие же, например, Y. Shao et al. (2015) считают крупным камень размерами более 12 мм, Y. Wang et al. (2017) — более 15 мм, A. Kumar et al. (2015) — камни размером более 20 мм [8 – 10]. Хирургическая тактика также весьма вариабельна и не закреплена документами рекомендательной и разрешительной направленности. Считается, что камни мочеточника размером более 10 мм требуют исключительно активной

хирургической тактики [11].

Ведение крупных камней мочеточника у детей, особенно младшего возраста — крайне сложная задача, хирургические методики весьма разнообразны. С конкурирующим успехом описаны ДУВЛ, ретроградная уретеролитотрипсия с различными видами энергии, антеградная чреспочечная лазерная фибропиелоуретеролитотрипсия, открытая и лапароскопическая уретеролитотомии [6, 7, 12 – 14]. Все методики элиминации камней имеют сравнимые профили эффективности и безопасности. Европейская и американская урологические ассоциации рекомендуют ретроградный и антеградный подходы к камням в качестве стартовых хирургических методов при лечении крупных камней мочеточника, основываясь на возможности быстрого удаления камня из организма при достаточно высоком профиле безопасности данных методик [13, 14].

В то же время частота достижения полной элиминации камня методом ДУВЛ при больших камнях мочеточника выше у маленьких детей по сравнению со взрослыми, однако чаще требуются повторные сеансы ДУВЛ [15].

B. Resorlu et al. (2012) результатами своей работы показали, что антеградный доступ превосходит ретроградную литотрипсию при уретеролитиазе размером более 20 мм с эффективностью полного удаления камня в 83,9% против 50,0% случаев соответственно. Однако продолжительность пребывания в стационаре при этом значительно короче у детей, подвергшихся ретроградной уретеролитотрипсии [16].

Напротив, S. Mugiya et al. (2006) рекомендуют ретроградную уретеролитотрипсию в качестве первой линии лечения при крупных конкрементах. По данным исследователей, в 87% случаев удаётся полностью удалить камень за операцию, не получая никаких осложнений [17].

Описаны также и различные осложнения эндоскопического лечения уретеролитиаза у детей. V. Kumar et al. (1996) при выполнении антеградной литотрипсии удалось достичь успеха в 86,0% случаев при вколоченных крупных камнях проксимального отдела мочеточника. Однако частота перфораций достигла 9,0% случаев [18]. Некоторые исследовательские коллективы представили данные об

успешном лечении проксимального уретеролитиаза при размерах камней более 15 мм, сравнивая ретроградный и антеградный доступы к камню, единодушно признавая ретроградную уретеролитотрипсию более безопасной хирургической методикой [19, 20].

Открытая стандартная и лапароскопическая уретеролитотомии являются существенно более агрессивными / инвазивными вмешательствами, соответственно их использование ассоциировано с большей вероятностью осложнений. Как следует из литературных данных, эти методы применяются в случае гигантских мочеточниковых камней или врождённой обструкции мочевыводящих путей, требующей хирургической коррекции [21]. Применяются методики в редких случаях, при этом должны быть предприняты максимальные усилия для полного удаления всех фрагментов, поскольку резидуальные камни отходят самостоятельно только в 20,0 – 25,0% наблюдений [22, 23].

Избранная нами хирургическая тактика была обусловлена физическими параметрами камня, его локализацией и наличием предстентированного мочеточника, что обусловило его возможность для вве-

дения достаточно крупноразмерного для данного возраста эндоскопа. Полученные в ходе уретеролитотрипсии данные показали достаточно низкую плотность камня, что явилось предпосылкой наряду со вновь стентированным мочеточником для выполнения ДУВЛ вместо выбора какого-либо иного хирургического приёма. Выбор же пневматической энергии литотрипсии, а не лазерной был определён размерами камня и меньшей вероятностью повреждения стенки мочеточника при литотрипсии. Кроме того, выполнение контрольного визуального осмотра мочеточника позволило диагностировать сочетанную патологию в виде врождённой стриктуры ЛМС, требующей дальнейшего хирургического лечения в условиях отсутствия конкрементов мочевой системы.

Заключение

Использование этапного мультимодального лечения в виде ретроградной контактной пневматической уретеролитотрипсии с последующим применением ДУВЛ при условии стентирования мочеточника позволило полностью удалить крупный камень при отсутствии каких-либо осложнений лечения.

Список литературы | References

1. Гудков Р.А., Слободянюк О. Мочекаменная болезнь у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2021;24(4):253. Gudkov R.A., Slobodyanyuk O. Urolithiasis in children. *Russian pediatric journal*. 2021;24(4):253. (In Russ.) EDN: [NDPIDJ](https://doi.org/10.1007/s00345-021-03729-y)
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. Kim HW, Kim KD, Moon YT, Kim SC. A giant ureteral stone. *J Korean Med Sci*. 1995;10(1):48-50 <https://doi.org/10.3346/jkms.1995.10.1.48>
4. Resorlu B, Kara C, Resorlu EB, Unsal A. Effectiveness of ultrasonography in the postoperative follow-up of pediatric patients undergoing ureteroscopic stone manipulation. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(12):1337-41. <https://doi.org/10.1007/s00383-011-2979-0>
5. Skolarikos A, Neisius A, Petřík A, Somani B, Thomas K, Gambaro G. Urolithiasis. In: EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. URL: <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>
6. Torricelli FC, Monga M, Marchini GS, Srougi M, Nahas WC, Mazzucchi E. Semi-rigid ureteroscopic lithotripsy versus laparoscopic ureterolithotomy for large upper ureteral stones: a meta - analysis of randomized controlled trials. *Int Braz J Urol*. 2016;42(4):645-54. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0696>
7. Lai S, Jiao B, Diao T, Seery S, Hu M, Wang M, Hou H, Wang J, Zhang G, Liu M. Optimal management of large proximal ureteral stones (>10 mm): A systematic review and meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2020;80:205-217. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.06.025>
8. Shao Y, Wang DW, Lu GL, Shen ZJ. Retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy in comparison with ureteroscopy lithotripsy in the management of impacted upper ureteral stones larger than 12 mm. *World J Urol*. 2015;33(11):1841-5. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1545-0>
9. Wang Y, Zhong B, Yang X, Wang G, Hou P, Meng J. Comparison of the efficacy and safety of URSL, RPLU, and MPCNL for treatment of large upper impacted ureteral stones: a randomized controlled trial. *BMC Urol*. 2017;17(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12894-017-0236-0>
10. Kumar A, Vasudeva P, Nanda B, Kumar N, Jha SK, Singh H. A Prospective Randomized Comparison Between Laparoscopic Ureterolithotomy and Semirigid Ureteroscopy for Upper Ureteral Stones >2 cm: A Single-Center Experience. *J Endourol*. 2015;29(11):1248-52. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0791>
11. Jeong YB, Park JK, Kim HJ, Kim YG, Kim MK. Giant ureteral

- stone in a patient with a single functioning kidney: a case report. *Clin Nephrol.* 2011;75(6):547-9.
<https://doi.org/10.5414/cn106668>
12. Wang Y, Chang X, Li J, Han Z. Efficacy and safety of various surgical treatments for proximal ureteral stone ≥ 10 mm: A systematic review and network meta-analysis. *Int Braz J Urol.* 2020;46(6):902-926.
<https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0550>
 13. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol.* 2016;69(3):475-82.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>
 14. 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 II. *J Urol.* 2016;196(4):1161-9.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.05.091>
 15. Gofrit ON, Pode D, Meretyk S, Katz G, Shapiro A, Golijanin D, Wiener DP, Shenfeld OZ, Landau EH. Is the pediatric ureter as efficient as the adult ureter in transporting fragments following extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi larger than 10 mm.? *J Urol.* 2001;166(5):1862-4. PMID: 11586249
 16. Resorlu B, Unsal A, Tepeler A, Atis G, Tokatli Z, Oztuna D, Arman A, Gurbuz C, Caskurlu T, Saglam R. Comparison of retrograde intrarenal surgery and mini-percutaneous nephrolithotomy in children with moderate-size kidney stones: results of multi-institutional analysis. *Urology.* 2012;80(3):519-23.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.04.018>
 17. Mugiya S, Ozono S, Nagata M, Takayama T, Nagae H. Retrograde endoscopic management of ureteral stones more than 2 cm in size. *Urology.* 2006;67(6):1164-8; discussion 1168.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.01.088>
 18. Kumar V, Ahlawat R, Banjeree GK, Bhaduria RP, Elhence A, Bhandari M. Percutaneous ureterolitholapaxy: the best bet to clear large bulk impacted upper ureteral calculi. *Arch Esp Urol.* 1996;49(1):86-91. PMID: 8678608
 19. Maheshwari PN, Oswal AT, Andankar M, Nanjappa KM, Bansal M. Is antegrade ureteroscopy better than retrograde ureteroscopy for impacted large upper ureteral calculi? *J Endourol.* 1999;13(6):441-4.
<https://doi.org/10.1089/end.1999.13.441>
 20. Goel R, Aron M, Kesarwani PK, Dogra PN, Hemal AK, Gupta NP. Percutaneous antegrade removal of impacted upper-ureteral calculi: still the treatment of choice in developing countries. *J Endourol.* 2005;19(1):54-7.
<https://doi.org/10.1089/end.2005.19.54>
 21. Mak D, Wragg R, Chandran H, McCarthy R, Parashar K. Silent But Giant: Giant ureteric calculus in a 7-year-old boy. *J Surg Case Rep.* 2010;2010(5):8.
<https://doi.org/10.1093/jscr/2010.5.8>
 22. Dincel N, Resorlu B, Unsal A, Tepeler A, Silay MS, Armağan A, Diri A, Sancaktutar AA, Ziyak T, Mir S. Are small residual stone fragments really insignificant in children? *J Pediatr Surg.* 2013;48(4):840-4.
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.07.061>
 23. El-Assmy A, El-Nahas AR, Harraz AM, El Demerdash Y, El-Saadany MM, El-Halwagy S, Sheir KZ. Clinically Insignificant Residual Fragments: Is It an Appropriate Term in Children? *Urology.* 2015;86(3):593-8.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.06.017>

Сведения об авторах | Information about the authors

Игорь Васильевич Клюка — кандидат медицинских наук; ассистент кафедры детской хирургии и ортопедии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; детский уролог-андролог детского уроandroлогического отделения ГБУ РО «ОДКБ»

г. Ростов-на-Дону, Россия

Igor V. Kliuka — M.D., Cand.Sc.(Med); Assist.Prof., Dept. of Pediatric Surgery and Orthopedics, Rostov State Medical University; Pediatric Urologist and Andrologist, Pediatric Urological and Andrological Division, Rostov-on-Don Regional Children's Clinical Hospital

Rostov-on-Don, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-8142-200X>

kluka@list.ru

Владимир Валентинович Сизонов — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; заведующий детским уроandroлогическим отделением ГБУ РО «ОДКБ»

г. Ростов-на-Дону, Россия

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

Rostov-on-Don, Russian Federation

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

vsizonov@mail.ru

Игорь Иванович Белоусов — 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

Igor I. Belousov — 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

Rostov-on-Don, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-0674-9429>

belrost_dept@mail.ru

Владимир Васильевич Вигера — ординатор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия

Vladimir V. Viger — Resident, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University

Rostov-on-Don, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4177-6772>

vigeravladimir@yandex.ru



Клинические рекомендации международного альянса мочекаменной болезни по чрескожной нефролитотомии

© Гогуа Цзэн¹, Вэнь Чжун¹, Джорджио Мацзон², Саймон Чун³,
Маргарет Пирл⁴, Махду Агравал⁵, Чезаре М. Скоффон⁶, Кристиан Фиори⁷,
Мехмет И. Гекче⁸, Уэйн Лам⁹, Кремена Петкова¹⁰, Кубилай Сабунку¹¹,
Нариман К. Гаджиев¹², Амелия Пьетропаоло¹³, Эстебан Эмилиани¹⁴,
Кемаль Сарика¹⁵

¹ Медицинский университет Гуанчжоу — Гуандунская лаборатория урологии, Первая аффилированная больница

511436, КНР, провинция Гуандун, г. Гуанчжоу, р-н Пянью, шоссе Кангда д.1

² Больница Сан-Бассиано

36061, Италия, р-н Венето, г. Бассано-дель-Граппа, Венето, ул. дей Лотти д.40

³ Больница Лондонского университетского колледжа — Институт урологии

NW1 2BU, Соединённое Королевство, Англия, г. Лондон, шоссе Юстон д.235

⁴ Университет Техаса — Юго-Западный медицинский центр

TX 75390, США, штат Техас, г. Даллас, б-р Гари Хайнса 5323

⁵ Больница Global Rainbow — Центр минимально инвазивной эндоурологии

282002, Индия, штат Уттар-Прадеш, г. Агра, Гражданские линии, шоссе Бах Фарзана д.23

⁶ Больница Коттоленго

10152, Италия, г. Турин, ул. Коттоленго д.9

⁷ Туринский университет — Больница Сан-Луиджи Гонзага

10043, Италия, пров-я Турин, р-н Пьемонт, коммуна Орбассано, рег. Гонзоле д.10

⁸ Медицинский факультет Университета Анкары — Учебно-исследовательская больница Дишкапи Йылдырым Беязит

060610, Турция, Анкара, Сельскохозяйственный р-н, б-р. мученика Омера Халисдемира д.1

⁹ Университет Гонконга — Больница Королевы Марии

3838, КНР, р-н Гонконг, г. Гонконг, шоссе Пок Фу Лам д.102

¹⁰ Военная медицинская академия г. София

1606, Болгария, г. София, ул. "Св. Георги Софийски" д.3

¹¹ Государственная больница Каракабей

16700, Турция, Меджидие, г. Каракабей-Бурса, ул. Бурса Канаккале Шифа д.2

¹² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» — Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова

199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д.154

¹³ Саутгемптонский университет — Университетская больница Саутгемптон

SO16 6YD, Соединённое Королевство, Англия, графство Хэмпшир, г. Саутгемптон, шоссе Тремона

¹⁴ Автономный университет Барселоны

08193, Испания, автономный округ Барселона, г. Барселона, р-н Беллатерра, Гражданская площадь

¹⁵ Университет Бируни — Медицинская школа

34010, Турция, г. Стамбул, р-н Зейтинбурну, Протокольная дорога №45, ул. 10-го года

Аннотация

Международный альянс мочекаменной болезни (The International Alliance of Urolithiasis (IAU)) хотел бы опубликовать последнее руководство по чрескожной нефролитотомии (ЧНЛ) и предоставить клиническую основу для хирургов, выполняющих ЧНЛ. Эти рекомендации были собраны и оценены на основе систематического обзора и оценки литературы, охватывающей все аспекты ЧНЛ, из базы данных PubMed в период с 1 января 1976 года по 31 июля 2021 года. Каждая сгенерированная рекомендация была оценена с применением модифицированной методологии GRADE. Качество доказательств оценивалось с использованием системы классификации, модифицированной Оксфордским центром доказательной медицины (Levels of Evidence). Сорок семь рекомендаций были обобщены и классифицированы. Рекомендации охватывали следующие вопросы: показания и противопоказания к ЧНЛ, оценку сложности камней и их предоперационную визуализацию, стратегию назначения антибиотиков, ведение антитромботической терапии, анестезию, положение паци-

ента во время ЧНЛ, пункцию, бужирование, литотрипсию, интраоперационную оценку остаточных камней, стратегию по завершению операции, послеоперационную визуализацию и оценку наличия резидуальных камней, осложнения ЧНЛ. Настоящее руководство по ЧНЛ было первым в серии руководств IAU по ведению мочекаменной болезни. Рекомендации и советы по процедурам ЧНЛ послужат адекватным руководством для урологов, выполняющих ЧНЛ, а также для обеспечения безопасности и эффективности ЧНЛ.

Ключевые слова: чрескожная нефролитотомия; руководство; терапия; мочекаменная болезнь
Аббревиатуры: международный альянс по изучению мочекаменной болезни / International Alliance Of Urolithiasis (IAU); острая инфекция мочевыводящих путей (оИМП); оценка конкрементов по шкале GUY/GUY's Stone Score (GSS); рандомизированные контролируемые исследования (РКИ); степень рекомендаций / grading of recommendations (G); уровень доказательности / level of evidence (LE); чрескожная нефролитотомия (ЧНЛ)

Раскрытие информации. Статья в открытом доступе, распространяемая на условиях лицензии Creative Commons CC BY-NC, которая позволяет пользователям распространять, ремиксировать, адаптировать и дополнять рукопись с условием, что это не делается в коммерческих целях. Полная информация о CC BY-NC 4.0 доступна по адресу <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Благодарности.** Авторы выражают признательность Ибрагиму Ермаковичу Маликиеву за помощь с адаптацией русской версии руководства.

✉ **Корреспондирующий автор:** Кемаль Сарика; e-mail: saricakemal@gmail.com

Поступила в редакцию: 30.09.2022. **Принята к публикации:** 13.12.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Цзэн Г., Чжун В., Маццон Д., Чун С., Пирл М., Агравал М., Скоффон Ч.М., Фиори К., Гекче М.И., Лам У., Петкова К., Сабунку К., Гаджиев Н.К., Пьетропаоло А., Эмилиани Э., Сарика К. Клинические рекомендации международного альянса мочекаменной болезни по чрескожной нефролитотомии. *Вестник урологии*. 2022;10(4):179-200. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-179-200.

International alliance of Urolithiasis (IAU) guideline on percutaneous nephrolithotomy

Guohua Zeng¹, Wen Zhong¹, Giorgio Mazzon², Simon Choong³, Margaret Pearle⁴, Mahdu Agrawal⁵, Cesare M. Scoffone⁶, Cristian Fiori⁷, Mehmet I. Gökce⁸, Wayne Lam⁹, Kremena Petkova¹⁰, Kubilay Sabuncu¹¹, Nariman Gadzhiev¹², Amelia Pietropaolo¹³, Esteban Emiliani¹⁴, Kemal Sarica¹⁵

¹ The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University — Guangdong Laboratory of Urology

1 Kangda Rd., Panyu District, Guangzhou City, Guangdong Province, 511436, PRC

² San Bassiano Hospital

40 dei Lotti St., Bassano del Grappa, Veneto, 36061, Italy

³ University College London Hospital — Institute of Urology

235 Euston Rd., University College Hospital, London, NW1 2BU, England, UK

⁴ University of Texas — Southwestern Medical Center

5323 Harry Hines Blvd., Dallas, Texas, TX 75390, USA

⁵ Global Rainbow Healthcare — Centre for Minimally Invasive Endourology

23 Bagh Farzana Rd, Civil Lines, Agra, Uttar Pradesh, 282002, India

⁶ Cottolengo Hospital

9 Cottolengo St., Torino, 10152, Italy

⁷ University of Torino — San Luigi Gonzaga Hospital

10 Reg. Gonzole, Torino, Piedmont, Orbassano, 10043, Italy

⁸ Ankara University, Faculty of Medicine — Turkey Diskapi Yildirim Beyazit Educational and Research Hospital

1 Martyr Omer Halisdemir Blvd., Ankara, Agricultural Dist., 060610, Turkey

⁹ University of Hong Kong — Queen Mary's Hospital

102 Pok Fu Lam Rd., Hong Kong, Hong Kong Dist. 3838, PRC

¹⁰ Sofia Military Medical Academy

9 Saint Georgi Sofiyski St., Sofia, 1606, Bulgaria

¹¹ Karakabey State Hospital Ministry

2 Çanakkale Yolu Şifa St., Karakabey-Bursa, Medjidie Mach., 16700, Turkey

¹² St. Petersburg State University – Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies

154 Fontanka River Emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

¹³ University of Southampton — University Hospital Southampton

Tremona Rd., Southampton, Hampshire, SO16 6YD, England, UK

¹⁴ Autonomous University of Barcelona

Plaça Nova, Bellaterra, Barcelona, 08193, Autonomous District of Barcelona, Spain

¹⁵ Biruni University, Medical School

10th Year St., Protocol Rd No.45, Zeytinburnu Dist., Istanbul, 34010, Turkey

Abstract

The International Alliance of Urolithiasis (IAU) would like to release the latest guideline on percutaneous nephrolithotomy (PCNL) and to provide a clinical framework for surgeons performing PCNL. These recommendations were collected and appraised from a systematic review and assessment of the literature covering all aspects of PCNLs from the PubMed database between January 1, 1976, and July 31, 2021. Each generated recommendation was graded using a modified GRADE methodology. The quality of the evidence was graded using a classification system modified from the Oxford Center for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence. Forty-seven recommendations were summarized and graded, which covered the following issues, indications and contraindications, stone complexity evaluation, preoperative imaging, antibiotic strategy, management of antithrombotic therapy, anesthesia, position, puncture, tracts, dilation, lithotripsy, intraoperative evaluation of residual stones, exit strategy, postoperative imaging and stone-free status evaluation, complications. The present guideline on PCNL was the first in the IAU series of urolithiasis management guidelines. The recommendations, tips and tricks across the PCNL procedures would provide adequate guidance for urologists performing PCNLs to ensure safety and efficiency in PCNLs.

Keywords: nephrolithotomy, percutaneous; guideline; therapy; urolithiasis

Abbreviations: acute urinary tract infection (aUTI); grading of recommendations (GR); GUY's Stone Score (GSS); International Alliance of Urolithiasis (IAU); level of evidence (LE); percutaneous nephrolithotomy (PCNL); randomized controlled trials (RCT)

Disclosure. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons CC BY-NC license which allows users to distribute, remix, adapt and build upon the manuscript, as long as this is not done for commercial purposes, the user gives appropriate credits to the original author(s) and the source (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license and indicates if changes were made. Full details on the CC BY-NC 4.0 are available at <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Acknowledgements.** The authors are grateful to Ibrahim Ye. Malikiev for his help in adapting the Russian version of the guideline.

✉ **Corresponding author:** Kemal Sarika; e-mail: saricakemal@gmail.com

Received: 09/30/2022. **Accepted:** 12/13/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Zeng G., Zhong W., Mazzon D., Choong S., Pearle M., Agrawal M., Scoffone C.M., Fiori K., Gökçe M.I., Lam W., Petkova K., Sabunko K., Gadzhiev N.K., Pietropaolo A., Emiliani E., Sarica K. International alliance of Urolithiasis (IAU) guideline on percutaneous nephrolithotomy. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):179-200. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-179-200.

Введение

Чрескожная нефролитотомия (ЧНЛ) вот уже несколько десятилетий является основным методом удаления камней почек, объём которых превышает 2 см [1]. Однако её применение в повседневной практике ограничено из-за длительной кривой обучения, возможного развития осложнений, которые, очевидно, наблюдаются чаще при ЧНЛ в сравнении с другими менее инвазивными эндолуминальными методами удаления камней [2]. Различные международные ассоциации разрабатывают свои рекомендации по лечению мочекаменной болезни, но основное внимание в них уделяется больше принципам выбора методов, а не самой хирургической технике. Безусловно, для того чтобы максимально обезопасить ЧНЛ, необходим стандартизированный подход, основанный не только на опыте хирурга.

Являясь некоммерческой академической организацией, международный

альянс по изучению мочекаменной болезни (International Alliance of Urolithiasis или IAU) всегда придерживался принципов продвижения новых технологий в лечении мочекаменной болезни и технологического продвижения во всём мире. Вашему вниманию IAU предлагает новейшее руководство по ЧНЛ, включающее периоперационную оценку, советы и рекомендации по интраоперационным аспектам, а также особенности в послеоперационном периоде.

Группа экспертов и будущие цели. В состав комиссии по разработке руководства по ЧНЛ при IAU входит международная группа эндоурологов, обладающих большим опытом в области выполнения ЧНЛ. Ни у одного из членов комиссии нет конфликта интересов. В ближайшие годы будет выпущена серия руководств по лечению мочекаменной болезни. Планируется регулярное обновление состава комиссии экспертов и существующих руководств.

Поиск литературы

Идентификация данных. В руководстве 2021 IAU по ЧНЛ все рекомендации и выводы собраны на основе систематического анализа доступной литературы. В базе данных PubMed был проведён всесторонний поиск, охватывающий все аспекты ЧНЛ. Поисковые фразы включали "Percutaneous nephrolithotomy", "PCNL", "PNL" или "percutaneous lithotripsy", с датами публикации — от 1 января 1976 года до 31 июля 2021 года. Исследования с высоким уровнем доказательности, то есть рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), проспективные нерандомизированные сравнительные исследования и мета-анализы имели предпочтение в плане для дальнейшей оценки и были направлены на рассмотрение.

Уровни и степени рекомендаций

Каждая рекомендация оценивалась по модифицированной методике GRADE (GR) [3]. В соответствии с имеющимися доказательствами присваивается рейтинг силы: А (доказательства высокого качества; высокая степень уверенности), В (доказательства умеренного качества; умеренная степень уверенности) или С (доказательства низкого качества; низкая степень уверенности).

Качество доказательств оценивалось в соответствии с классификационной системой из Оксфордского центра доказательной медицины [4]. Уровень (LE) 1 — самый высокий, а уровень 5 — самый низкий, что зависело от качества проведённого исследования.

Рекомендации

Показания и противопоказания

Показания:

- камни в почках размером ≥ 2 см (LE: 1, GR: A);
- камни в верхних мочевых путях любого размера, не подходящие или не поддающиеся ударно-волновой литотрипсии (УВЛ) или ретроградной интратеренальной хирургии (РИПХ) (LE: 2, GR: B).

ЧНЛ рекомендуется в качестве основного метода лечения камней размером более 20 мм, включая коралловидные камни [5 – 7]. Однако ЧНЛ также применима и при камнях меньшего размера (< 20 мм), которые не подходят для ДУВЛ или РИПХ [8 – 11]

независимо от локализации: в чашечках нижнего полюса почки, пиелоуретеральном сегменте (ПУС) или верхней трети мочеточника [12 – 15], у пациентов с камнями дивертикула почки [16, 17], и симптомных камнях чашечки [18 – 20].

Противопоказания:

- острая инфекция мочевыводящих путей (оИМП) (LE: 1, GR: A);
- пациенты с антикоагулянтной / антитромботической терапией, которую нельзя временно прекратить, а также пациенты с не скорректированными коагулопатиями (LE: 1, GR: A);
- почка недоступная для пункции (LE: 1, GR: A).

Острая ИМП является фактором риска уросепсиса и септического шока с высоким риском летального исхода. [21 – 23] Поэтому острая ИМП должна быть абсолютным противопоказанием к проведению ЧНЛ.

Нарушения свёртываемости крови и антикоагулянтная / антитромботическая терапия значительно повышают риск кровотечения как во время, так и после операции. ЧНЛ — это операция с высоким риском кровотечения, поэтому её не следует выполнять пациентам с нарушениями свёртываемости крови [24, 25]. Хотя сообщалось, что приём аспирина во время ЧНЛ не увеличивает риск послеоперационных геморрагических осложнений [26, 27], уровень доказательности этого утверждения очень низок, так как оно было получено на основании небольших ретроспективных исследований.

Ещё одним противопоказанием является интерпозиция других органов (толстой кишки, селезёнки, печени и т. д.) или опухоли [1, 28], которые препятствуют безопасному выполнению пункции почки.

Оценка степени сложности камня

- Существует четыре общепринятые балльные системы оценки сложности удаления камней почек: GUY's Stone Score (GSS) [29], STONE нефролитометрия [30], номограмма CROES [31] и S-reSC score [32]. Данные системы оценки имеют сопоставимую прогностическую точность для достижения SFR [33 – 38] (LE: 2, GR: A).

- При помощи STONE Score и S-reSC Score можно разделить пациентов на группы риска [39] (LE: 5, GR: C).

- GSS — единственная система оценки

камней, способная предсказать осложнения после ЧНЛ [34] (LE: 3, GR: B).

- Поскольку оценка определяется на основании результатов компьютерной томографии (КТ), субъективность врача, составляющего оценку по результатам STONE нефролитометрии, сводится к минимуму [40] (LE: 5, GR: C).

Несмотря на то, что STONE нефролитометрия имеет равную прогностическую силу с номограммами GSS и CROES, но всё же превосходит их по более точной способностью стратификации риска.

При отсутствии возможности проведения компьютерной томографии (КТ) GSS является наиболее разумной альтернативой STONE нефролитометрии [39].

Что касается детей, готовящихся к мини-ЧНЛ, то в этом случае номограмма CROES является лучшей для прогнозирования SFR [30, 40].

Предоперационная визуализация

- Перед ЧНЛ необходимо выполнять компьютерную томографию без контрастирования [41] (LE: 2, GR: A).

- Контрастное исследование (КТ-урография) рекомендуется, если необходима подробная оценка анатомии ЧЛС [44] (LE: 4, GR: B).

- Функциональная визуализация (MAG-3 или DTPA) может выполняться в случае необходимости оценки функции почек [45 – 47] (LE: 4, GR: C).

Успешный исход ЧНЛ зависит от тщательного предоперационного планирования и выполнения оптимального чрескожного доступа. КТ без контрастирования предоставляет ценную информацию о характеристиках камня, анатомии чашечно-лоханочной системы и о расположении близлежащих органов, поэтому данный метод получил широкое распространение как весьма информативный инструмент в планировании операции [48 – 51].

КТ с контрастированием и/или внутривенная урография полезны для получения детальной анатомии чашечно-лоханочной системы или же уточнения наличия аномалии [42, 44]. У пациентов с ретроренальным расположением толстой кишки нативное КТ в положении лёжа может быть информативным для планирования доступа при ЧНЛ [51, 52]. В случае подозрения на снижение функции почек рекомендуется провести функциональное визуализационное ис-

следование (MAG-3 или DTPA) [53]. Оценка ренограммы позволяет получить понимание о раздельной функции почек и оценить наличие обструкции мочевыводящих путей. Выявление ухудшения функции почек может повлечь за собой изменение тактики, от наблюдения до нефрэктомии. Кроме того, установление исходного уровня функции почек у пациента может помочь отследить и исключить возможные изменения, вызванные выполнением ЧНЛ [42, 54].

Предоперационная антибиотикотерапия

Перед ЧНЛ должны быть выполнены бактериологическое исследование и микроскопия мочи (LE: 4, GR: A).

- Пациентам с положительным предоперационным посевом мочи следует назначить антибиотик в соответствии с результатами антибиотикограммы в течение 5 дней, при этом выполнение повторного посева мочи после завершения цикла приёма антибиотика не требуется (LE: 3, GR: A).

- Пациентам с отрицательными результатами посева мочи и анализа мочи перед ЧНЛ следует назначать стандартную антибиотикопрофилактику в соответствии с преобладающей чувствительностью локальной антибиотикограммы (LE: 1, GR: A).

В настоящее время, несмотря на всеобщее согласие в отношении применения антибиотикопрофилактики и лечения ИМП до выполнения ЧНЛ [55], оптимальный период применения антибиотиков у пациентов с отрицательным посевом мочи остаётся спорным. В частности, сообщается, что у 36,8 – 52,4% пациентов, у которых развился уросепсис после ЧНЛ, предоперационный посев мочи был отрицательным [21, 56]. Положительный анализ мочи на лейкоциты и/или нитриты считается независимым фактором риска послеоперационного развития уросепсиса [56, 57]. Для оценки целесообразности предоперационного назначения антибиотиков у пациентов с отрицательным посевом мочи, но с положительным анализом мочи на лейкоциты и/или нитриты необходимы хорошо спланированные многоцентровые исследования.

Периоперационная антитромботическая терапия

- Перед выполнением ЧНЛ необходимо произвести отмену антитромботической

терапии для минимизации послеоперационного кровотечения (LE: 4, GR: A).

Поскольку ЧНЛ относится к операциям с высоким риском кровотечения [58], прекращение антитромботической терапии необходимо для минимизации кровотечения. Однако следует также учитывать риск тромбоэмболии.

У пациентов, получающих антикоагулянтную (механический клапан сердца, фибрилляция предсердий или венозная тромбоэмболия) или антитромботическую терапию, выбор между антитромботической терапией и риском кровотечения при ЧНЛ должен быть сбалансирован, а также зависеть от времени до вмешательства, формы заболевания, клинических характеристик пациента и получаемого им лечения [59 – 62]. Временное прекращение проведения антитромботической терапии должно обсуждаться с терапевтом.

У пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, пероральные антикоагулянты должны быть отменены до начала ЧНЛ, кроме того, для пациентов с высоким тромбоэмболическим риском требуется «мост-терапия» [59, 60]. Сроки прекращения антикоагулянтной терапии во многом определяются значениями МНО для антагонистов витамина К (варфарин, аценокумарол и др.) и функцией почек для прямых пероральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и др.)

(табл. 1) [63 – 67]. У пациентов с высоким риском послеоперационного кровотечения возобновление приёма пероральных антикоагулянтов следует отложить на 48 – 72 часа после операции [60].

У пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию с целью первичной профилактики или с низким тромботическим риском, антитромбоцитарная терапия должна быть отменена до операции (аспирин за 7 – 10 дней, тикагрелор за 3 – 5 дней, клопидогрел за 5 дней и прасугрел за 7 дней соответственно) [59, 68]. Возобновление терапии должно быть также отложено на 48 – 72 часа после операции [60]. Однако у пациентов с умеренным / высоким тромботическим риском выполнение ЧНЛ по возможности должно быть отложено до снижения тромботического риска [6].

Анестезия

- Как общая, так и регионарная анестезия являются эффективными методами для выполнения ЧНЛ [69] (LE: 1, GR: A).

- Местная анестезия эффективна и безопасна у избранных пациентов [70] (LE: 4, GR: C).

ЧНЛ может быть выполнена безопасно как под общей анестезией, так и под регионарной анестезией, включая спинальную анестезию, комбинированную спинально-эпидуральную анестезию и эпидуральную анестезию. Преимущества общей анесте-

Таблица 1. Время прекращения терапии перед чрескожной нефролитотрипсией
Table 1. Time of therapy discontinuation before percutaneous nephrolithotripsy

Препараты Medications	Функция почек (СКФ, мл/мин/1.73м ²) <i>Kidney function</i> (GFR, mL/min/1.73sq.m.)	Сроки прекращения перед операцией, дни <i>Cancellation period before surgery, days</i>
Дабигатран <i>Dabigatran</i>	< 50	4
	50 – 79	3
	≥ 80	2
Ривароксабан <i>Rivaroxaban</i> Апиксабан <i>Apixaban</i> Эдоксабан <i>Edoxaban</i>	15 – 30	3
	≥ 30	2
Прямые пероральные антикоагулянты <i>Direct oral anticoagulants</i>	МНО INR	Сроки прекращения перед операцией, дни <i>Cancellation period before surgery, days</i>
Аценокумарол <i>Acenocoumarol</i>	< 2	2
	2 – 3	3
	> 3	4
Варфарин <i>Warfarin</i>	< 2	4
	2 – 3	5
	> 3	6

зии включают в себя контроль за дыхательной подвижностью, что минимизирует травму плевры и лёгких, а также исключает дискомфорт пациента при длительных операциях [71]. Преимущества регионарной анестезии включают менее выраженную послеоперационную боль и более быстрое восстановление, что приводит к сокращению сроков пребывания в больнице. Сообщается, что пункция под местной анестезией может быть выполнена у пациентов с расширением верхних мочевых путей и камнем небольшого объёма [70]. Однако для подтверждения этих выводов всё ещё требуются доказательства высокого уровня.

Выбор анестезии зависит от предпочтений врача, положения пациента, опыта хирурга и предположительной длительности операции. Анестезиолог должен быть проинформирован обо всех возможных осложнениях, возникающих в периоперационном периоде. Поэтому для составления правильного периоперационного плана в целях безопасности пациента рекомендуется использовать междисциплинарный подход.

Положение во время ЧНЛ

- Положение как на животе, так и на спине одинаково безопасны и эффективны (LE: 1, GR: A).

- Положение на спине при ЧНЛ обеспечивает оптимальный контроль за сердечно-сосудистой системой и дыхательными путями, а также облегчает проведение комбинированной внутрипочечной хирургии (ECIRS) (LE: 3, GR: A).

- Положение на животе обеспечивает более широкую площадь для пункции и более удобно для пункции верхней группы чашечек, а также для выполнения мультидоступа (LE: 3, GR: A).

Хотя положение на животе и его модификации являются наиболее широко используемыми положениями для ЧНЛ, были предложены и оценены различные положения на спине для выполнения ЧНЛ [72 – 75]. Полученные данные не показали значительного превосходства ни одного из положений в отношении SFR, осложнений или времени операции [76 – 78]. Каждое положение имеет свои преимущества и недостатки [76 – 78]. Положение на животе имеет недостатки, связанные с повышенными сердечно-лёгочными осложнения-

ми [79 – 82]. Следует отметить, что данных анестезиологического риска у пациентов со сложными камнями и специфическими факторами, связанными с организмом (ожирение, возраст и т. д.), что ограничивает возможность выработки чётких рекомендаций о преимуществе каждого положения перед другим.

Пункция

- Флюороскопия, УЗИ и комбинированный метод — наиболее используемые методы для выполнения чрескожного доступа в ЧЛС почки (LE: 1, GR: A).

- Использование ультразвукового наведения при пункции снижает риск лучевой нагрузки [83] (LE: 1, GR: A).

- Флюороскопическое или комбинированное выполнение пункции более эффективно при сложных камнях [84] (LE: 2, GR: B).

- Чрескожный доступ с предоперационным планированием, по данным КТ, является хорошей альтернативой для обеспечения успешного доступа к почке в случаях с деформацией позвоночника или аномалией развития почек (эктопия почки и т. д.) [85] (LE: 4, GR: C).

- Использование «endovision technique» повышает шансы на обеспечение правильного доступа, но необходимо учитывать стоимость дополнительного оборудования и опыт хирурга [86] (LE: 3, GR: C).

Хотя флюороскопия довольно широко использовалась в прошлом, растущий опыт применения ультразвука позволяет урологам всё чаще использовать метод пункции под моно УЗ-контролем с преимуществами в виде минимизации травмы периренально расположенных органов и снижении лучевой нагрузки. Однако сгустки крови, экстравазация мочи и воздух в чашечно-лоханочной системе могут усложнять пункцию под ультразвуковым наведением. В опытных руках возможно полностью ультразвуковое выполнение всей ЧНЛ.

Флюороскопия может оказаться полезной в случаях с камнями небольшого размера с отсутствием расширения ЧЛС. Следовательно, при сложных камнях целесообразно выполнять ЧНЛ под флюороскопическим или комбинированным наведением [84]. В чрезвычайно сложных, но редких случаях хорошей альтернативой может быть чрескожный доступ под кон-

тролем КТ [87]. Для более точного доступа также могут быть внедрены «endovision technique» во время ECIRS и оптические пункционные системы «all-seeing needle» [88, 89].

Размер тракта и количество трактов

- Традиционно ЧНЛ, выполняемая с размером тракта 24 – 30 Fr, и считается «стандартной ЧНЛ», а ЧНЛ, выполняемая с размером тракта менее 18 Fr, называется «мини-ЧНЛ» (LE: 1, GR: A).

- Мини-ЧНЛ имеет равный SFR, меньшую кровопотерю, большее время операции по сравнению со стандартной ЧНЛ, однако мини-ЧНЛ с активной аспирацией благоприятно влияет на продолжительность времени операции, сокращая её длительность (LE: 1, GR: A).

- Мульти-ЧНЛ является приемлемым вариантом, однако данный метод имеет более высокий риск кровотечения. Говоря о ECIRS, следует отметить, что этот метод может снижать риск геморрагических осложнений (LE: 1, GR: A).

Доказано, что мини-ЧНЛ имеет равный SFR, меньшую кровопотерю и частоту переливания крови, более быстрое послеоперационное восстановление, менее выраженную послеоперационную боль и более короткое время пребывания в стационаре по сравнению со стандартной ЧНЛ [90, 91]. Однако в то же время считается, что минидоступы приводят к увеличению операционного времени и потенциальному повышению давления в почечной лоханке [92]. Установка наружного кожуха облегчает извлечение камня и поддержание безопасного давления в почечной лоханке [93, 94].

При множественных чашечно-лоханочных камнях и коралловидных камнях мульти-ЧНЛ связана с повышенным риском развития кровотечения и ухудшения функции почек, в то время как ECIRS может снизить риск кровотечения за счёт уменьшения необходимости мульти доступа [95 – 97].

Перкутанная дилатация тракта

- Для дилатации пункционного хода можно использовать фасциальный дилататор Amplatz, телескопическую металлическую дилатацию, баллонную дилатацию и одношаговую дилатацию. Выбор метода

зависит от предпочтений и опыта хирурга [98] (LE: 1, GR: A).

Последовательное бужирование Amplatz и телескопическое металлическое бужирование Alken требуют больше времени, в то время как баллонная дилатация и одношаговая дилатация требуют меньше времени для обеспечения доступа и меньше флюороскопии соответственно, также при данных методах отмечается меньшая кровопотеря [98 – 100]. Однако баллонная дилатация намного дороже, а одномоментная дилатация чаще терпит неудачи [101, 102]. Сообщается, что фасциальные дилататоры со шкальным маркером требуют меньше времени для обеспечения доступа и меньше времени флюороскопии соответственно [103]. Выбор техники дилатации зависит от предпочтений и опыта хирурга.

Методы литотрипсии

- Ультразвуковая, пневматическая, комбинированная пневматическая и ультразвуковая, а также литотрипсия гольмиевым лазером (Ho: YAG) демонстрируют одинаковый SFR (LE: 1; GR: A).

- Время фрагментации и удаления камня высокой плотности короче при использовании пневматического литотриптера, тогда как ультразвуковая литотрипсия обеспечивает более короткую продолжительность операции для камней низкой плотности (LE: 1; GR: B).

- Гольмиевый лазер требует больше времени для удаления камня при ЧНЛ; однако использование гольмиевого лазера связано с меньшим количеством осложнений (LE: 1; GR: B).

Четыре широко используемых метода литотрипсии при ЧНЛ включают ультразвуковую, пневматическую, Ho: YAG лазерную и комбинированную [104 – 108].

Время удаления камней во время ЧНЛ одинаково как для ультразвукового, так и для пневматического литотриптеров, а комбинация данных методов не превосходит моновариант [105, 109]. Учитывая состав камней, пневматическая литотрипсия более эффективна при более твёрдых камнях (цистина, моногидрата оксалата кальция и фосфата кальция). Напротив, ультразвуковая литотрипсия более эффективна при более мягких камнях (струвит и мочевиная кислота) [104, 106]. Shock-pulse©

(Olympus) и Trilogy© (EMS) — самые современные литотрипторы, сочетающие ультразвуковую и механическую вибрационную литотрипсию. Клиническая эффективность требует дальнейшей проверки [110]. Но: YAG лазер может справиться почти со всеми типами камней, несмотря на их плотность. С другой стороны, лазер Ho: YAG, по сравнению с другими литотрипторами, связан с более длительным временем операции, но с меньшим количеством осложнений [105, 107, 108].

Все перечисленные методы обеспечивают отличные результаты при стандартной ЧНЛ, существенной разницы в достижении SFR отмечено не было [104 – 108]. Однако при аспирационной мини-ЧНЛ наиболее часто используется Ho:YAG лазер [111]. Лазеры с большой мощностью обеспечивают меньшее время операции по сравнению с маломощными лазерами [112]. Недавние исследования продемонстрировали, что тулиевый волоконный лазер (TFL) обеспечивает быстрое удаление камней и может применяться при мини-ЧНЛ с активной аспирацией [113].

Выбор типа литотрипсии зависит от плотности и конфигурации камня, эффективности литотриптора, адекватности доступа, а также предпочтений и опыта хирурга.

Интраоперационная оценка наличия резидуальных камней

- Флюороскопия и гибкая нефроскопия являются наиболее распространёнными методами интраоперационного выявления резидуальных фрагментов (LE: 2, GR: A).

- Флюороскопия имеет преимущества при рентгенпозитивных камнях, в то время как пиелография необходима при рентгено-негативных камнях (LE: 2, GR: A).

- Интраоперационное использование КТ для выявления резидуальных камней может улучшать показатель SFR (LE: 4; GR: C).

Флюороскопия в сочетании с гибкой нефроскопией позволяет обнаружить резидуальные камни, что даёт возможность их немедленного удаления или планирования следующего этапа ЧНЛ [114]. Флюороскопия предпочтительнее для рентгеноконтрастных камней, в то время как для обнаружения рентген неконтрастных камней требуется ретроградная пиелография [115]. Однако небольшие камни,

расположенные над костными структурами или артефактами в кишечнике, трудно идентифицировать, что приводит к завышенной оценке SFR-статуса по окончании операции [115 – 118]. Интраоперационная компьютерная томография во время ЧНЛ даёт более достоверную информацию о наличии резидуальных фрагментов, чем рентгеноскопия, однако её использование зависит от имеющегося оборудования [119, 120]. Результаты ультразвукового исследования зависят от наличия сгустков крови и экстравазации мочи, поэтому данный метод не является методом выбора первой линии для обнаружения резидуальных камней [121, 122].

Стратегия по завершению операции

- Установка нефростомического дренажа при неосложнённых и верифицированных случаях отсутствия резидуальных фрагментов при ЧНЛ необязательна (LE: 1, GR: A).

- Отсутствие дренажей после ЧНЛ обеспечивают меньшую послеоперационную боль и потребность в анальгезии, что сокращает длительность пребывания в стационаре, не влияя на частоту осложнений (LE: 1, GR: A).

- Методы герметизации чрескожного тракта могут оказывать благоприятный эффект с точки зрения безопасности и эффективности при кровотечениях (LE: 3, GR: B).

Нефростомический дренаж обычно требуется при ЧНЛ для обеспечения гемостаза, отведения мочи с целью предотвращения экстравазации и обеспечения возможности повторного доступа в ЧЛС (second-look).

Бездренажная ЧНЛ определяется как ЧНЛ без установки послеоперационной нефростомы [113 – 117]. При бездренажной ЧНЛ требуется установка внутреннего стента или наружного мочеточникового катетера, тогда как при полностью бездренажной ЧНЛ не устанавливаются ни нефростомическая трубка, ни мочеточниковый стент / катетер [123 – 127].

Бездренажная ЧНЛ рекомендуется для выбора строго индивидуально при неосложнённых камнях, камнях небольшого размера, при выполнении не более одного доступа, короткой продолжительности операции, нормальной функции почек, полном удалении камня, отсутствии перфорации

чашечно-лоханочной системы и активного кровотечения из доступа [124, 126].

Мета-анализ показал, что бездренажная ЧНЛ может привести к таким же показателям SFR и осложнениям, как и стандартная ЧНЛ, однако с рядом преимуществ, таких как сокращение пребывания в стационаре и меньшая потребность в послеоперационной анальгезии [127]. Однако стоит отметить, что все ещё остаются проблемы, связанные с кровотечением из пункционного доступа при бездренажной ЧНЛ. Сообщалось о таких методах герметизации доступа, как электрокаутеризация мест кровотечения [128], применения клея на основе фибрина [129] и размещения в пункционном тракте гемостатической матрицы [130] с благоприятными результатами, с точки зрения безопасности и эффективности. Но для определения их клинической роли необходимы дополнительные РКИ.

Послеоперационная визуализация и оценка SFR

- Термин SFR следует определять как отсутствие резидуальных камней на КТ, выполненном в течение четырёх недель после операции (LE: 1, GR: A).

Как правило, первичная визуализация требуется в первый день после операции или в первую неделю перед выпиской, чтобы оценить SFR [1]. Однако окончательный SFR следует оценивать к концу четвертой недели после операции [131].

Для оценки наличия резидуальных камней после ЧНЛ доступны различные методы визуализации, включая обзорный рентгеновский снимок, внутривенную урографию (в/у), УЗИ и КТ, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Однако КТ без контрастирования имеет самую высокую чувствительность и специфичность для выявления резидуальных фрагментов после ЧНЛ по сравнению с другими методами визуализации [132 – 136]. Обычная рентгенография рекомендуется для выявления рентгеноконтрастных камней, а УЗИ и В/У — для рентген неконтрастных камней, для минимизации лучевой нагрузки при повторных КТ исследованиях [137].

Клинически незначимые резидуальные фрагменты — это бессимптомные, резидуальные фрагменты размером менее 4 мм,

не вызывающие обструкцию [138]. Однако они требуют периодического мониторинга и информирования пациентов о возможном риске повторного оперативного вмешательства в случае прогрессирования в размерах [139]. Резидуальные камни менее 2 мм могут считаться относительно безопасными с точки зрения отдалённых рецидивов [140, 141].

Осложнения

Частота осложнений после ЧНЛ, по литературным данным, варьируется от 8,1 до 19,6% [142, 143]. Для оценки осложнений рекомендовано использовать систему классификации Clavien-Dindo, модифицированную для ЧНЛ [144]. Большинство осложнений после ЧНЛ являются лёгкими. Осложнения Clavien-Dindo 1, 2, 3, 4 и 5 класса наблюдаются в 88,1%, 7%, 4,1%, 0,6% и 0,04% случаев соответственно [28]. Сообщается, что мини-ЧНЛ имеет меньше осложнений по сравнению со стандартной ЧНЛ и не менее эффективна, чем стандартная ЧНЛ [91, 145, 146].

Кровотечение:

- ангиография и селективная ангиоэмболизация являются первой линией для лечения тяжёлых кровотечений после ЧНЛ, при отсутствии эффекта от консервативной терапии (LE: 4, GR: A).

Кровотечения после ЧНЛ, учитывая характер операции, — явление неисключительное. Частота переливания крови и эмболизации после ЧНЛ составляет 4,5 – 18,3% [142, 143] и 0,3 – 1,2% [147, 148] соответственно.

Наличие слабовыраженной гематурии является частым и незначительным симптомом, в то время как длительное умеренное или преходящее в сильное кровотечение требует активных действий [149]. Массивное интраоперационное кровотечение может привести к ухудшению визуализации и значительному падению уровня гемоглобина. Для тампонады и остановки кровотечения необходимо установить и перекрыть нефростомическую трубку [150]. В случае выраженной боли в поясничной области, значительной гематурии, падения гемоглобина или гемодинамической нестабильности следует заподозрить артериальное кровотечение. В таких случаях необходимо проведение КТ-ангиографии, с последующей эмболизацией кровоточащего сосуда [151].

Неудачная пункция, единственная оставшаяся почка, удвоенная почка, множественные камни, длительная операция, инфекция мочевыводящих путей, инфекционные камни и сахарный диабет считаются факторами риска послеоперационных геморрагических осложнений [152-155]. Несмотря на то, что анатомичная пункция почки является важным этапом, чрезмерное усилие на инструменте при нефроскопии может привести к разрыву почки, увеличивая риск кровотечения. Пункция под ультразвуковым контролем сопряжена с меньшим риском кровотечения по сравнению с пункцией под рентген-контролем [156]. Использование гемостатических гелей или электрокоагуляции кровоточащих мелких сосудов возможно может помочь в достижении гемостаза [157, 158].

Инфекции:

- культуральное исследование мочи и адекватная антибиотикотерапия перед ЧНЛ являются неотъемлемой частью любой операции (LE: 1, GR: A);
- в отдельных случаях необходимы интраоперационный посев мочи из ЧЛС и посев камня (LE: 2, GR: A).

Инфекционные осложнения после ЧНЛ различаются по степени тяжести, включая синдром системного воспалительного ответа (SIRS), уросепсис и септический шок. Лихорадка, учащённое сердцебиение или нестабильность гемодинамики являются основными признаками развития инфекционных осложнений. По имеющимся данным, частота послеоперационной лихорадки колеблется в пределах 4,34 – 12,77% [93].

В патогенезе послеоперационных инфекционных осложнений важную роль играют ирригационная жидкость, попадающая в ретроперитонеальное пространство и абсорбция бактериальных эндотоксинов [159]. Факторы риска включают коралловидные, инфекционные камни, положительный тест на нитриты в моче перед операцией, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, длительная операция [23]. Таким образом, контроль этих факторов имеет решающее значение в профилактике послеоперационных инфекционных осложнений. Интраоперационный посев мочи из ЧЛС или фрагментов камней рекомендуется с целью у пациентов с инфекционными камнями [161 – 163].

Как правило, в случае отсутствия осложнений послеоперационная лихорадка проходит через несколько дней после адекватной антибиотикотерапии, тогда как уросепсис и септический шок являются жизнеугрожающими состояниями. Поэтому ранняя и быстрая идентификация пациентов с надвигающимся уросепсисом имеет крайнюю важность. Количество лейкоцитов крови менее $2,98 \times 10^9/\text{л}$ или $2,85 \times 10^9/\text{л}$ может указывать на приближающийся уросепсис [21, 164]. IL-6, СРБ и ПКТ также являются маркерами для оценки статуса инфекционного процесса [165, 166].

В случае развития уросепсиса терапия должна быть незамедлительной и включать антибиотикотерапию, инфузионную терапию, реанимационные мероприятия и терапию, направленную на купирование осложнений [167]. Оценка уровня органной недостаточности (SOFA) является эффективным инструментом для оценки функции органов и, таким образом, для определения инфекционного статуса [168, 169]. Для поддержания гемодинамической стабильности пациента, как правило, используется трансфузионная или вазопрессорная терапия. Интубация и механическая вентиляция необходимы для обеспечения респираторной поддержки и коррекции повреждения лёгких и гипоксемии [167].

Повреждение близлежащих органов:

- ятрогенные повреждения органов, расположенных периренально, во время ЧНЛ встречаются редко и в большинстве случаев не требуют дополнительного лечения (LE: 2, GR: B);
- предоперационная КТ и пункция под контролем УЗИ помогают избежать повреждения соседних органов (LE: 3, GR: A).

Пункции высоко расположенной почки повышают риск повреждения плевры, гидроторакса, пневмоторакса или гемоторакса [170]. Признаками повреждения плевры являются одышка, диспноэ и снижение насыщения крови кислородом [171]. При подозрении на повреждение необходимо выполнить рентген грудной клетки стоя или КТ. В случае лёгкого пневмоторакса или гидроторакса можно обойтись консервативной терапией, а в тяжёлых случаях может потребоваться установка дренажа [172].

Повреждения печени и селезёнки после ЧНЛ являются редкими осложнениями, однако риск возрастает в случаях надрёберных пункций и у пациентов с гепатоспленомегалией [173]. Пункция под контролем УЗИ может свести этот риск к минимуму. Однако ятрогенное повреждение селезёнки или печени может вызвать сильное кровотечение, поэтому при подозрении на него следует выполнять КТ. Большинство травм печени / селезёнки можно также вести консервативно. В подобных случаях рекомендуется проводить отсроченное удаление дренажа. В случае неконтролируемого кровотечения рекомендуется срочная лапаротомия [174, 175].

Повреждение кишечника во время ЧНЛ также является редким осложнением, и, как правило, повреждается толстый кишечник. В литературе представлены единичные случаи описания повреждённой двенадцатиперстной кишки [176]. Наличие ретроренального расположения толстой кишки увеличивает этот риск, особенно в случае необходимости пункции нижнего полюса левой почки. Ретроренальное расположение толстой кишки чаще встречается у пожилых пациентов, с более низким индексом массы тела (ИМТ), более тонким периренальным жировым слоем [177, 178]. В таких случаях рекомендуется проводить пункцию под УЗИ контролем [177 – 179]. Травма двенадцатиперстной кишки чаще всего происходит на этапе бужирования пункционного хода вследствие перфорации ЧЛС [178]. Развитие перитонеальных симптомов или отхождение кишечного содержимого по нефростомическому дренажу указывает на возможное повреждение кишечника, что требует выполнения КТ и фистулографии. При повреждении двенадцатиперстной кишки и внутрибрюшинном повреждении толстой кишки необходима срочная диагностическая лапаротомия, учитывая риск развития острого перитонита. В остальных случаях первым этапом следует прибегать к консервативному лечению. В случае внебрюшинного повреждения толстой кишки нефростомический дренаж следует использовать как чрескожную колостому, выведя её из почки и перемещая в кишечник. Затем следует установить мочеточниковый стент и начать внутривенное введение антибиотиков широкого спектра

действия, обеспечив покой кишечника в виде голода и полного парентерального питания [176, 178 – 181].

Затёк и экстравазация мочи:

- экстравазация мочи возникает в случаях высокого внутрипочечного давления во время операции (LE: 3, GR: A);
- настоятельно рекомендуется поддерживать низкое внутрипочечное давление во время операции (LE: 2, GR: A).

Тяжёлая интраоперационная экстравазация мочи возникает в результате высокого давления ирригационной жидкости в ЧЛС почки, сильного скручивания нефроскопа, перфорации ЧЛС, особенно у пациентов с тонким периренальным жировым слоем [171]. Это может приводить к прогрессирующей абдоминальной дистензии, увеличению сопротивления дыхательных путей, к затруднённой вентилизации лёгких и десатурации кислорода крови [182]. В подобном случае необходимо немедленно прекратить операцию, установить нефростомический дренаж и мочеточниковый стент. Далее необходимо провести дренирование перитонеального выпота и выпота в малый таз. УЗИ может помочь обнаружить выпот и провести правильную пункцию. При значимой перфорации ЧЛС необходимо прекратить операцию.

Наличие подтекания мочи помимо нефростомической трубки может указывать на недостаточное дренирование ЧЛС, факторами риска развития которого являются резидуальные камни в мочеточнике и неправильное расположение нефростомического дренажа [182]. По завершении операции необходимо выполнить контрастирование мочевыводящих путей, чтобы убедиться в том, что мочевые пути не обтурированы и свободно проходимы. Для уменьшения подтекания мочи можно также использовать нефростому меньшего диаметра или дренировать почку стентом [183, 184].

Заключение

Настоящее руководство по перкутанной нефролитомии стало первым в серии руководств по лечению мочекаменной болезни, подготовленных IAU. Рекомендации и советы, приведённые в руководстве, позволят повысить безопасность и эффективность ЧНЛ.

Список литературы | References

1. Zeng G, Zhong W, Pearle M, Choong S, Chew B, Skolarikos A, Liatsikos E, Pal SK, Lahme S, Durutovic O, Farahat Y, Khadgi S, Desai M, Chi T, Smith D, Hoznek A, Papatsoris A, Desai J, Mazzone G, Somani B, Eisner B, Scoffone CM, Nguyen D, Ferretti S, Giusti G, Saltirov I, Marocco MV, Gökce MI, Straub M, Bernardo N, Lantin PL, Saulat S, Gama W, Denstedt J, Ye Z, Sarica K. European Association of Urology Section of Urolithiasis and International Alliance of Urolithiasis Joint Consensus on Percutaneous Nephrolithotomy. *Eur Urol Focus*. 2022;8(2):588-597. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.03.008>
2. Ghani KR, Andonian S, Bultitude M, Desai M, Giusti G, Okhunov Z, Preminger GM, de la Rosette J. Percutaneous Nephrolithotomy: Update, Trends, and Future Directions. *Eur Urol*. 2016;70(2):382-96. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.01.047>
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coelelo P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
4. oCeBM levels of evidence Working group. *oCeBM Levels of Evidence*. CEBM. Accessed on 2022, March 4. <http://www.cebm.net>
5. Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS Jr; AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol*. 2005;173(6):1991-2000. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000161171.67806.2a>
6. 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 II. *J Urol*. 2016;196(4):1161-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.05.091>
7. Tzelvels L, Türk C, Skolarikos A. European Association of Urology Urolithiasis Guidelines: Where Are We Going? *Eur Urol Focus*. 2021;7(1):34-38. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.09.011>
8. Zhang H, Hong TY, Li G, Jiang N, Hu C, Cui X, Chu C, Zhao JL. Comparison of the Efficacy of Ultra-Mini PCNL, Flexible Ureteroscopy, and Shock Wave Lithotripsy on the Treatment of 1-2 cm Lower Pole Renal Calculi. *Urol Int*. 2019;102(2):153-159. <https://doi.org/10.1159/000493508>
9. Ozturk U, Sener NC, Goktug HN, Nalbant I, Gucuk A, Imamoglu MA. Comparison of percutaneous nephrolithotomy, shock wave lithotripsy, and retrograde intrarenal surgery for lower pole renal calculi 10-20 mm. *Urol Int*. 2013;91(3):345-9. <https://doi.org/10.1159/000351136>
10. Haroon N, Nazim SM, Ather MH. Optimal Management of Lower Polar Calyceal Stone 15 to 20 mm. *Korean J Urol*. 2013;54(4):258-62. <https://doi.org/10.4111/kju.2013.54.4.258>
11. Cabrera JD, Manzo BO, Torres JE, Vicentini FC, Sánchez HM, Rojas EA, Lozada E. Mini-percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery for the treatment of 10-20 mm lower pole renal stones: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2020;38(10):2621-2628. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-03043-8>
12. Goel R, Aron M, Kesarwani PK, Dogra PN, Hemal AK, Gupta NP. Percutaneous antegrade removal of impacted upper-ureteral calculi: still the treatment of choice in developing countries. *J Endourol*. 2005;19(1):54-7. <https://doi.org/10.1089/end.2005.19.54>
13. Elgebaly O, Abdeldayem H, Idris F, Elrifai A, Fahmy A. Antegrade mini-percutaneous flexible ureteroscopy versus retrograde ureteroscopy for treating impacted proximal ureteric stones of 1-2 cm: A prospective randomised study. *Arab J Urol*. 2020;18(3):176-180. <https://doi.org/10.1080/2090598X.2020.1769385>
14. Gu XJ, Lu JL, Xu Y. Treatment of large impacted proximal ureteral stones: randomized comparison of minimally invasive percutaneous antegrade ureterolithotripsy versus retrograde ureterolithotripsy. *World J Urol*. 2013;31(6):1605-10. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1026-2>
15. Deng T, Chen Y, Liu B, Laguna MP, de la Rosette JJMCH, Duan X, Wu W, Zeng G. Systematic review and cumulative analysis of the managements for proximal impacted ureteral stones. *World J Urol*. 2019;37(8):1687-1701. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2561-7>
16. Badalato GM, Cortes JA, Gupta M. Treatment of upper urinary lithiasis in patients who have undergone urinary diversion. *Curr Urol Rep*. 2011;12(2):121-5. <https://doi.org/10.1007/s11934-011-0175-3>
17. Zhong F, Alberto G, Chen G, Zhu W, Tang F, Zeng G, Lei M. Endourologic strategies for a minimally invasive management of urinary tract stones in patients with urinary diversion. *Int Braz J Urol*. 2018;44(1):75-80. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0431>
18. Smyth N, Somani B, Rai B, Aboumarzouk OM. Treatment Options for Calyceal Diverticula. *Curr Urol Rep*. 2019;20(7):37. <https://doi.org/10.1007/s11934-019-0900-x>
19. Patodia M, Sinha RJ, Singh S, Singh V. Management of renal caliceal diverticular stones: A decade of experience. *Urol Ann*. 2017;9(2):145-149. https://doi.org/10.4103/UA.UA_95_16
20. Turna B, Raza A, Moussa S, Smith G, Tolley DA. Management of calyceal diverticular stones with extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy: long-term outcome. *BJU Int*. 2007;100(1):151-6. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06911.x>
21. Fan J, Wan S, Liu L, Zhao Z, Mai Z, Chen D, Zhu W, Yang Z, Ou L, Wu W. Predictors for uroseptic shock in patients who undergo minimally invasive percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis*. 2017;45(6):573-578. <https://doi.org/10.1007/s00240-017-0963-4>
22. Koras O, Bozkurt IH, Yonguc T, Degirmenci T, Arslan B, Gunlusoy B, Aydogdu O, Minareci S. Risk factors for post-operative infectious complications following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *Urolithiasis*. 2015;43(1):55-60. <https://doi.org/10.1007/s00240-014-0730-8>
23. Rivera M, Viers B, Cockerill P, Agarwal D, Mehta R, Krambeck A. Pre- and Postoperative Predictors of Infection-Related Complications in Patients Undergoing Percutaneous Nephrolithotomy. *J Endourol*. 2016;30(9):982-6. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0191>
24. Tikkinen KA, Cartwright R, Gould MK, Naspro R, Novara G, Sandset PM, Violette PD, Guyatt GH. EAU Guidelines on Thromboprophylaxis in Urological Surgery. *Uroweb*. Accessed on 2022, Mar 4. <https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis>

25. Culkin DJ, Exaire EJ, Green D, Soloway MS, Gross AJ, Desai MR, White JR, Lightner DJ. Anticoagulation and antiplatelet therapy in urological practice: ICUD/AUA review paper. *J Urol.* 2014;192(4):1026-34.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.04.103>
26. Leavitt DA, Theckumpampil N, Moreira DM, Elsamra SE, Waingankar N, Hoenig DM, Smith AD, Okeke Z. Continuing aspirin therapy during percutaneous nephrolithotomy: unsafe or under-utilized? *J Endourol.* 2014;28(12):1399-403.
<https://doi.org/10.1089/end.2014.0235>
27. Otto BJ, Terry RS, Lutfi FG, Syed JS, Hamann HC, Gupta M, Bird VG. The Effect of Continued Low Dose Aspirin Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Nephrolithotomy. *J Urol.* 2018;199(3):748-753.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.10.034>
28. Seitz C, Desai M, Häcker A, Hakenberg OW, Liatsikos E, Nagele U, Tolley D. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. *Eur Urol.* 2012;61(1):146-58.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.09.016>
29. Thomas K, Smith NC, Hegarty N, Glass JM. The Guy's stone score--grading the complexity of percutaneous nephrolithotomy procedures. *Urology.* 2011;78(2):277-81.
<https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2010.12.026>
30. Okhunov Z, Friedlander JI, George AK, Duty BD, Moreira DM, Srinivasan AK, Hillelsohn J, Smith AD, Okeke Z. S.T.O.N.E. nephrolithometry: novel surgical classification system for kidney calculi. *Urology.* 2013;81(6):1154-9.
<https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2012.10.083>
31. Smith A, Averch TD, Shahrour K, Opondo D, Daels FP, Labate G, Turna B, de la Rosette JJ; CROES PCNL Study Group. A nephrolithometric nomogram to predict treatment success of percutaneous nephrolithotomy. *J Urol.* 2013;190(1):149-56.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.047>
32. Jung JW, Lee BK, Park YH, Lee S, Jeong SJ, Lee SE, Jeong CW. Modified Seoul National University Renal Stone Complexity score for retrograde intrarenal surgery. *Urolithiasis.* 2014;42(4):335-40.
<https://doi.org/10.1007/s00240-014-0650-7>
33. Al Adl AM, Mohey A, Abdel Aal A, Abu-Elnasr HAF, El Karmany T, Nouredin YA. Percutaneous Nephrolithotomy Outcomes Based on S.T.O.N.E., GUY, CROES, and S-ReSC Scoring Systems: The First Prospective Study. *J Endourol.* 2020;34(12):1223-1228.
<https://doi.org/10.1089/end.2019.0856>
34. Jiang K, Sun F, Zhu J, Luo G, Zhang P, Ban Y, Shan G, Liu C. Evaluation of three stone-scoring systems for predicting SFR and complications after percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol.* 2019;19(1):57.
<https://doi.org/10.1186/s12894-019-0488-y>
35. Bibi M, Sellami A, Chaker K, Ouane Y, Kheiredine MD, Ben Chehida MA, Ben Rhouma S, Nouira Y. Les scores radiologiques peuvent-ils prédire le succès de la NLPC ? Étude comparative du Guy's stone score, du STONE score, du CROES nomogram, et du S-ReSc score [Do the nephrolithometry scoring systems predict the success of percutaneous nephrolithotomy. Comparison of 4 scores: The Guy's stone score, STONE Score, CROES nomogram and S-ReSC score]. *Prog Urol.* 2019;29(8-9):432-439. (In French).
<https://doi.org/10.1016/j.purol.2019.05.007>
36. Yarimoglu S, Bozkurt IH, Aydogdu O, Yonguc T, Sefik E, Topcu YK, Degirmenci T. External validation and comparison of the scoring systems (S.T.O.N.E, GUY, CROES, S-ReSC) for predicting percutaneous nephrolithotomy outcomes for staghorn stones: A single center experience with 160 cases. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017;33(10):516-522.
<https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.06.017>
37. Labadie K, Okhunov Z, Akhavein A, Moreira DM, Moreno-Palacios J, Del Junco M, Okeke Z, Bird V, Smith AD, Landman J. Evaluation and comparison of urolithiasis scoring systems used in percutaneous kidney stone surgery. *J Urol.* 2015;193(1):154-9.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.07.104>
38. Tailly TO, Okhunov Z, Nadeau BR, Huynh MJ, Labadie K, Akhavein A, Violette PD, Olvera-Posada D, Alenezi H, Amann J, Bird VG, Landman J, Smith AD, Denstedt JD, Razvi H. Multicenter External Validation and Comparison of Stone Scoring Systems in Predicting Outcomes After Percutaneous Nephrolithotomy. *J Endourol.* 2016;30(5):594-601.
<https://doi.org/10.1089/end.2015.0700>
39. Wu WJ, Okeke Z. Current clinical scoring systems of percutaneous nephrolithotomy outcomes. *Nat Rev Urol.* 2017;14(8):459-469.
<https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.71>
40. Shahat AA, Abonnoor AEI, Allaham SMT, Abdel-Moneim AM, El-Anany FG, Abdelkawi IF. Critical Application of Adult Nephrolithometric Scoring Systems to Children Undergoing Mini-Percutaneous Nephrolithotomy. *J Endourol.* 2020;34(9):924-931.
<https://doi.org/10.1089/end.2020.0281>
41. El-Wahab OA, El-Tabey MA, El-Barky E, El-Baky SA, El-Falah A, Refaat M. Multislice computed tomography vs. intravenous urography for planning supine percutaneous nephrolithotomy: A randomised clinical trial. *Arab J Urol.* 2014;12(2):162-7.
<https://doi.org/10.1016/j.aju.2013.11.005>
42. Buchholz NP. Three-dimensional CT scan stone reconstruction for the planning of percutaneous surgery in a morbidly obese patient. *Urol Int.* 2000;65(1):46-8.
<https://doi.org/10.1159/000064834>
43. Tepeler A, Sancaktutar AA, Taskiran M, Silay MS, Bodakci MN, Akman T, Tanriverdi O, Resorlu B, Bozkurt OF, Arman A, Sarica K. Preoperative evaluation of pediatric kidney stone prior to percutaneous nephrolithotomy: is computed tomography really necessary? *Urolithiasis.* 2013;41(6):505-10.
<https://doi.org/10.1007/s00240-013-0593-4>
44. Thiruchelvam N, Mostafid H, Ubhayakar G. Planning percutaneous nephrolithotomy using multidetector computed tomography urography, multiplanar reconstruction and three-dimensional reformatting. *BJU Int.* 2005;95(9):1280-4.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05519.x>
45. Nayyar R, Khattar N, Sood R. Functional evaluation before stone surgery: Is it mandatory? *Indian J Urol.* 2012;28(3):256-62.
<https://doi.org/10.4103/0970-1591.102693>
46. Cicekbilek I, Resorlu B, Oguz U, Kara C, Unsal A. Effect of percutaneous nephrolithotomy on renal functions in children: assessment by quantitative SPECT of (99m)Tc-DMSA uptake by the kidneys. *Ren Fail.* 2015;37(7):1118-21.
<https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1056063>
47. Yadav R, Agarwal S, Sankhwar S, Goel A, Kumar M, Singh M, Aeron R, Kumar V. A prospective study evaluating impact on renal function following percutaneous nephrolithotomy using Tc99m ethylenedicycysteine renal scan: Does multiplicity of access tracts play a role? *Investig Clin Urol.*

- 2019;60(1):21-28.
<https://doi.org/10.4111/icu.2019.60.1.21>
48. Kambadakone AR, Eisner BH, Catalano OA, Sahani DV. New and evolving concepts in the imaging and management of urolithiasis: urologists' perspective. *Radiographics*. 2010;30(3):603-23.
<https://doi.org/10.1148/rg.303095146>
49. Selby MG, Vrtiska TJ, Krambeck AE, McCollough CH, Elsherbiny HE, Bergstralh EJ, Lieske JC, Rule AD. Quantification of asymptomatic kidney stone burden by computed tomography for predicting future symptomatic stone events. *Urology*. 2015;85(1):45-50.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.08.031>
50. Eiber M, Holzapfel K, Frimberger M, Straub M, Schneider H, Rummeny EJ, Dobritz M, Huber A. Targeted dual-energy single-source CT for characterisation of urinary calculi: experimental and clinical experience. *Eur Radiol*. 2012;22(1):251-8.
<https://doi.org/10.1007/s00330-011-2231-2>
51. Chalasani V, Bissoon D, Bhuvanagiri AK, Mizzi A, Dunn IB. Should PCNL patients have a CT in the prone position preoperatively? *Can J Urol*. 2010;17(2):5082-6. PMID: 20398446.
52. Marchini GS, Berto FC, Vicentini FC, Shan CJ, Srougi M, Mazzucchi E. Preoperative planning with noncontrast computed tomography in the prone and supine position for percutaneous nephrolithotomy: a practical overview. *J Endourol*. 2015;29(1):6-12.
<https://doi.org/10.1089/end.2014.0299>
53. Hausteil J, Niendorf HP, Krestin G, Louton T, Schuhmann-Giampieri G, Clauss W, Junge W. Renal tolerance of gadolinium-DTPA/dimeglumine in patients with chronic renal failure. *Invest Radiol*. 1992;27(2):153-6.
<https://doi.org/10.1097/00004424-199202000-00012>
54. Jiao B, Ding Z, Luo Z, Lai S, Xu X, Chen X, Zhang G. Single-versus Multiple-Tract Percutaneous Nephrolithotomy in the Surgical Management of Staghorn Stones or Complex Caliceal Calculi: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:8817070.
<https://doi.org/10.1155/2020/8817070>
55. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol*. 2016;69(3):475-82.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>
56. Chen D, Jiang C, Liang X, Zhong F, Huang J, Lin Y, Zhao Z, Duan X, Zeng G, Wu W. Early and rapid prediction of postoperative infections following percutaneous nephrolithotomy in patients with complex kidney stones. *BJU Int*. 2019;123(6):1041-1047.
<https://doi.org/10.1111/bju.14484>
57. Ruan S, Chen Z, Zhu Z, Zeng H, Chen J, Chen H. Value of preoperative urine white blood cell and nitrite in predicting postoperative infection following percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. *Transl Androl Urol*. 2021 Jan;10(1):195-203.
<https://doi.org/10.21037/tau-20-930>
58. Naspro R, Rossini R, Musumeci G, Gadda F, Pozzo LF. Antiplatelet therapy in patients with coronary stent undergoing urologic surgery: is it still no man's land? *Eur Urol*. 2013;64(1):101-5.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.01.026>
59. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e326S-e350S. Erratum in: *Chest*. 2012;141(4):1129. PMID: 22315266; PMID: PMC3278059.
<https://doi.org/10.1378/chest.11-2298>
60. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, Gómez-Doblas JJ, Martín A, Llau JV, Ramos-Gallo MJ, Muñoz R, Arcelus JJ, Leyva F, Alberca F, Oliva R, Gómez AM, Montero C, Arikan F, Ley L, Santos-Bueso E, Figuero E, Bujaldón A, Urbano J, Otero R, Hermida JF, Egocheaga I, Llisterri JL, Lobos JM, Serrano A, Madridano O, Ferreiro JL; Expert reviewers. Perioperative and Periprocedural Management of Antithrombotic Therapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT and AEU. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(7):553-564. English, Spanish.
<https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.01.029>
61. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, Lettieri C, Lettino M, Piccaluga E, Savonitto S, Trabattini D, Capodanno D, Buffoli F, Parolari A, Dionigi G, Boni L, Biglioli F, Valdatta L, Droghetti A, Bozzani A, Setacci C, Ravelli P, Crescini C, Staurengi G, Scarone P, Francetti L, D'Angelo F, Gadda F, Comel A, Salvi L, Lorini L, Antonelli M, Bovenzi F, Cremonesi A, Angiolillo DJ, Guagliumi G; Italian Society of Invasive Cardiology (SICI-GISE); Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO); Italian Society for Cardiac Surgery (SICCH); Italian Society of Vascular and Endovascular Surgery (SICVE); Italian Association of Hospital Surgeons (ACOI); Italian Society of Surgery (SIC); Italian Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SIAARTI); Lombard Society of Surgery (SLC); Italian Society of Maxillofacial Surgery (SICMF); Italian Society of Reconstructive Plastic Surgery and Aesthetics (SICPRE); Italian Society of Thoracic Surgeons (SICT); Italian Society of Urology (SIU); Italian Society of Orthopaedics and Traumatology (SIOT); Italian Society of Periodontology (SIDP); Italian Federation of Scientific Societies of Digestive System Diseases Lombardia (FISMAD); Association of Obstetricians Gynaecologists Italian Hospital Lombardia (AOGOI); Society of Ophthalmology Lombardia (SOL). Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention*. 2014;10(1):38-46.
<https://doi.org/10.4244/EIJV10I1A8>
62. Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, Hsieh WH, Steinhilb SR, Jeremias A, Sonel A, Browne K, Barsness G, Cohen DJ; EVENT Investigators. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(9):920-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.03.021>
63. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, De Robertis E, Faraoni D, Filipescu DC, Fries D, Haas T, Jacob M, Lancé MD, Pitarch JVL, Mallett S, Meier J, Molnar ZL, Rahe-Meyer N, Samama CM, Stensballe J, Van der Linden PJF, Wikkelsø AJ, Wouters P, Wyffels P, Zacharowski K. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(6):332-395.
<https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630>

64. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL Jr, Ortel TL, Saxonhouse SJ, Spinler SA. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anti-coagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):871-898.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.024>
65. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):e1-e88.
<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw313>
66. Hidalgo F, Gómez-Luque A, Ferrandis R, Llau JV, de Andrés J, Gomar C, Sierra P, Castillo J, Torres LM. Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos en cirugía urgente y sangrado. Monitorización y tratamiento hemostático [Perioperative management of direct oral anticoagulant in emergency surgery and bleeding. Haemostasis monitoring and treatment]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2015;62(8):450-60. (In Spanish).
<https://doi.org/10.1016/j.redar.2015.01.002>
67. Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P, Samama CM; Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire. Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Crit Care*. 2015;19(1):203.
<https://doi.org/10.1186/s13054-015-0930-9>
68. Mantz J, Samama CM, Tubach F, Devereaux PJ, Collet JP, Albaladejo P, Cholley B, Nizard R, Barré J, Piriou V, Poirier N, Mignon A, Schlumberger S, Longrois D, Aubrun F, Farèse ME, Ravaud P, Steg PG; Stratagem Study Group. Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial. *Br J Anaesth*. 2011;107(6):899-910.
<https://doi.org/10.1093/bja/aer274>
69. Liu X, Huang G, Zhong R, Hu S, Deng R. Comparison of Percutaneous Nephrolithotomy Under Regional versus General Anesthesia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Urol Int*. 2018;101(2):132-142.
<https://doi.org/10.1159/000491021>
70. Aravantinos E, Karatzas A, Gravas S, Tzortzis V, Melekos M. Feasibility of percutaneous nephrolithotomy under assisted local anaesthesia: a prospective study on selected patients with upper urinary tract obstruction. *Eur Urol*. 2007;51(1):224-7; discussion 228.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.06.027>
71. Malik I, Wadhwa R. Percutaneous Nephrolithotomy: Current Clinical Opinions and Anesthesiologists Perspective. *Anesthesiol Res Pract*. 2016;2016:9036872.
<https://doi.org/10.1155/2016/9036872>
72. Zhao Z, Fan J, Liu Y, de la Rosette J, Zeng G. Percutaneous nephrolithotomy: position, position, position! *Urolithiasis*. 2018 Feb;46(1):79-86.
<https://doi.org/10.1007/s00240-017-1019-5>
73. Yue G, Lei Y, Karagöz MA, Zhu H, Cheng D, Cai C, Wu X, Li Z, Zhao Y, Liu Y. Comparison of the Prone Split-Leg Position with the Traditional Prone Position in Percutaneous Nephrolithotomy: A Propensity Score-Matching Study. *J Endourol*. 2021;35(9):1333-1339.
<https://doi.org/10.1089/end.2020.0791>
74. Ibarluzea G, Scoffone CM, Cracco CM, Poggio M, Porpiglia F, Terrone C, Astobietta A, Camargo I, Gamarra M, Tempia A, Valdivia Uriá JG, Scarpa RM. Supine Valdivia and modified lithotomy position for simultaneous antegrade and retrograde endourological access. *BJU Int*. 2007;100(1):233-6.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06960.x>
75. Valdivia Uriá JG, Valle Gerhold J, López López JA, Villarroya Rodríguez S, Ambroj Navarro C, Ramirez Fabián M, Rodríguez Bazalo JM, Sánchez Elípe MA. Technique and complications of percutaneous nephroscopy: experience with 557 patients in the supine position. *J Urol*. 1998;160(6 Pt 1):1975-8.
[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)62217-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)62217-1)
76. Keller EX, DE Coninck V, Proietti S, Talso M, Emiliani E, Ploumidis A, Mantica G, Somani B, Traxer O, Scarpa RM, Esperto F; European Association of Urology - European Society of Residents in Urology (EAU-ESRU). Prone versus supine percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis of current literature. *Minerva Urol Nephrol*. 2021;73(1):50-58.
<https://doi.org/10.23736/S2724-6051.20.03960-0>
77. Li J, Gao L, Li Q, Zhang Y, Jiang Q. Supine versus prone position for percutaneous nephrolithotripsy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2019;66:62-71.
<https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2019.04.016>
78. Falahatkar S, Mokhtari G, Teimoori M. An Update on Supine Versus Prone Percutaneous Nephrolithotomy: A Meta-analysis. *Urol J*. 2016;13(5):2814-2822. PMID: 27734421.
79. Pelosi P, Croci M, Calappi E, Cerisara M, Mulazzi D, Vicardi P, Gattinoni L. The prone positioning during general anesthesia minimally affects respiratory mechanics while improving functional residual capacity and increasing oxygen tension. *Anesth Analg*. 1995;80(5):955-60.
<https://doi.org/10.1097/0000539-199505000-00017>
80. Lumb AB, Nunn JF. Respiratory function and ribcage contribution to ventilation in body positions commonly used during anesthesia. *Anesth Analg*. 1991;73(4):422-6.
<https://doi.org/10.1213/0000539-199110000-00010>
81. Palmon SC, Kirsch JR, Depper JA, Toung TJ. The effect of the prone position on pulmonary mechanics is frame-dependent. *Anesth Analg*. 1998;87(5):1175-80.
<https://doi.org/10.1097/0000539-199811000-00037>
82. Al-Dessoukey AA, Moussa AS, Abdelbary AM, Zayed A, Abdallah R, Elderwy AA, Massoud AM, Aly AH. Percutaneous nephrolithotomy in the oblique supine lithotomy position and prone position: a comparative study. *J Endourol*. 2014;28(9):1058-63.
<https://doi.org/10.1089/end.2014.0078>
83. Yang YH, Wen YC, Chen KC, Chen C. Ultrasound-guided versus fluoroscopy-guided percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2019;37(5):777-788.
<https://doi.org/10.1007/s00345-018-2443-z>
84. Zhu W, Li J, Yuan J, Liu Y, Wan SP, Liu G, Chen W, Wu W, Luo J, Zhong D, Qi D, Lei M, Zhong W, Zhang Z, He Z, Zhao Z, Lu S, Wu Y, Zeng G. A prospective and randomised trial comparing fluoroscopic, total ultrasonographic, and

- combined guidance for renal access in mini-percutaneous nephrolithotomy. *BJU Int.* 2017;119(4):612-618.
<https://doi.org/10.1111/bju.13703>
85. Ghani KR, Patel U, Anson K. Computed tomography for percutaneous renal access. *J Endourol.* 2009;23(10):1633-9.
<https://doi.org/10.1089/end.2009.1529>
86. Isac W, Rizkala E, Liu X, Noble M, Monga M. Endoscopic-guided versus fluoroscopic-guided renal access for percutaneous nephrolithotomy: a comparative analysis. *Urology.* 2013;81(2):251-6.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.10.004>
87. Matlaga BR, Shah OD, Zagoria RJ, Dyer RB, Streem SB, Asimos DG. Computerized tomography guided access for percutaneous nephrostolithotomy. *J Urol.* 2003;170(1):45-7.
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000065288.83961.e3>
88. Lima E, Rodrigues PL, Mota P, Carvalho N, Dias E, Correia-Pinto J, Autorino R, Vilaça JL. Ureteroscopy-assisted Percutaneous Kidney Access Made Easy: First Clinical Experience with a Novel Navigation System Using Electromagnetic Guidance (IDEAL Stage 1). *Eur Urol.* 2017;72(4):610-616.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.011>
89. Bader MJ, Gratzke C, Seitz M, Sharma R, Stief CG, Desai M. The "all-seeing needle": initial results of an optical puncture system confirming access in percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol.* 2011;59(6):1054-9.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.026>
90. Ruhayel Y, Tepeler A, Dabestani S, MacLennan S, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Türk C, Yuan Y, Knoll T. Tract Sizes in Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review from the European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017;72(2):220-235.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.01.046>
91. Zeng G, Cai C, Duan X, Xu X, Mao H, Li X, Nie Y, Xie J, Li J, Lu J, Zou X, Mo J, Li C, Li J, Wang W, Yu Y, Fei X, Gu X, Chen J, Kong X, Pang J, Zhu W, Zhao Z, Wu W, Sun H, Liu Y, la Rosette J. Mini Percutaneous Nephrolithotomy Is a Noninferior Modality to Standard Percutaneous Nephrolithotomy for the Management of 20-40mm Renal Calculi: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Eur Urol.* 2021;79(1):114-121.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.026>
92. Kukreja R, Desai M, Patel S, Bapat S, Desai M. Factors affecting blood loss during percutaneous nephrolithotomy: prospective study. *J Endourol.* 2004;18(8):715-22.
<https://doi.org/10.1089/end.2004.18.715>
93. Zhong W, Wen J, Peng L, Zeng G. Enhanced super-mini-PCNL (eSMP): low renal pelvic pressure and high stone removal efficiency in a prospective randomized controlled trial. *World J Urol.* 2021;39(3):929-934.
<https://doi.org/10.1007/s00345-020-03263-3>
94. Reeves T, Pietropaolo A, Gadzhiev N, Seitz C, Somani BK. Role of Endourological Procedures (PCNL and URS) on Renal Function: a Systematic Review. *Curr Urol Rep.* 2020;21(5):21.
<https://doi.org/10.1007/s11934-020-00973-4>
95. Wen J, Xu G, Du C, Wang B. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy versus endoscopic combined intrarenal surgery with flexible ureteroscope for partial staghorn calculi: A randomised controlled trial. *Int J Surg.* 2016;28:22-7.
<https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.02.056>
96. Hamamoto S, Yasui T, Okada A, Taguchi K, Kawai N, Ando R, Mizuno K, Kubota Y, Kamiya H, Tozawa K, Kohri K. Endoscopic combined intrarenal surgery for large calculi: simultaneous use of flexible ureteroscopy and mini-percutaneous nephrolithotomy overcomes the disadvantages of percutaneous nephrolithotomy monotherapy. *J Endourol.* 2014;28(1):28-33.
<https://doi.org/10.1089/end.2013.0361>
97. Tokas T, Skolarikos A, Herrmann TRW, Nagele U; Training and Research in Urological Surgery and Technology (T.R.U.S.T.)-Group. Pressure matters 2: intrarenal pressure ranges during upper-tract endourological procedures. *World J Urol.* 2019;37(1):133-142.
<https://doi.org/10.1007/s00345-018-2379-3>
98. Wu Y, Xun Y, Lu Y, Hu H, Qin B, Wang S. Effectiveness and safety of four tract dilation methods of percutaneous nephrolithotomy: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2020;19(4):2661-2671.
<https://doi.org/10.3892/etm.2020.8486>
99. Peng PX, Lai SC, Seery S, He YH, Zhao H, Wang XM, Zhang G. Balloon versus Amplatz for tract dilation in fluoroscopically guided percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(7):e035943.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035943>
100. Peng PX, Lai SC, Ding ZS, He YH, Zhou LH, Wang XM, Zhang G. One-shot dilation versus serial dilation technique for access in percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(4):e025871.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025871>
101. Pakmanesh H, Daneshpajoh A, Mirzaei M, Shahesmaeili A, Hashemian M, Alinejad M, Ketabchi AA, Tavoosian A, Ebadzadeh MR. Amplatz versus Balloon for Tract Dilation in Ultrasonographically Guided Percutaneous Nephrolithotomy: A Randomized Clinical Trial. *Biomed Res Int.* 2019;2019:3428123.
<https://doi.org/10.1155/2019/3428123>
102. Srivastava A, Singh S, Dhayal IR, Rai P. A prospective randomized study comparing the four tract dilation methods of percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol.* 2017;35(5):803-807.
<https://doi.org/10.1007/s00345-016-1929-9>
103. Zeng G, Zhao Z, Zhong W, Wu K, Chen W, Wu W, Xiao C, Liu Y. Evaluation of a novel fascial dilator modified with scale marker in percutaneous nephrolithotomy for reducing the X-ray exposure: a randomized clinical study. *J Endourol.* 2013;27(11):1335-40.
<https://doi.org/10.1089/end.2012.0671>
104. Radfar MH, Basiri A, Nouralizadeh A, Shemshaki H, Sarhangnejad R, Kashi AH, Narouie B, Soltani AM, Nasiri M, Sotoudeh M. Comparing the Efficacy and Safety of Ultrasonic Versus Pneumatic Lithotripsy in Percutaneous Nephrolithotomy: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Focus.* 2017;3(1):82-88.
<https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.02.003>
105. York NE, Borofsky MS, Chew BH, Dauw CA, Paterson RF, Denstedt JD, Razvi H, Nadler RB, Humphreys MR, Preminger GM, Nakada SY, Krambeck AE, Miller NL, Terry C, Rawlings LD, Lingeman JE. Randomized Controlled Trial Comparing Three Different Modalities of Lithotrites for Intracorporeal Lithotripsy in Percutaneous Nephrolithotomy. *J Endourol.* 2017;31(11):1145-1151.
<https://doi.org/10.1089/end.2017.0436>
106. Lehman DS, Hrubby GW, Phillips C, Venkatesh R, Best S, Monga M, Landman J. Prospective randomized comparison of a combined ultrasonic and pneumatic lithotrite with a standard ultrasonic lithotrite for percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol.* 2008;22(2):285-9.
<https://doi.org/10.1089/end.2007.0009>

107. El-Nahas AR, Elshal AM, El-Tabey NA, El-Assmy AM, Shokeir AA. Percutaneous nephrolithotomy for staghorn stones: a randomised trial comparing high-power holmium laser versus ultrasonic lithotripsy. *BJU Int.* 2016;118(2):307-12. <https://doi.org/10.1111/bju.13418>
108. Grosso AA, Sessa F, Campi R, Viola L, Polverino P, Crisci A, Salvi M, Liatsikos E, Feu OA, DI Maida F, Tellini R, Traxer O, Cocci A, Mari A, Fiori C, Porpiglia F, Carini M, Tuccio A, Minervini A. Intraoperative and postoperative surgical complications after ureteroscopy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy: a systematic review. *Minerva Urol Nephrol.* 2021;73(3):309-332. <https://doi.org/10.23736/S2724-6051.21.04294-4>
109. Karakan T, Diri A, Hascicek AM, Ozgur BC, Ozcan S, Eroglu M. Comparison of ultrasonic and pneumatic intracorporeal lithotripsy techniques during percutaneous nephrolithotomy. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:604361. <https://doi.org/10.1155/2013/604361>
110. Large T, Nottingham C, Brinkman E, Agarwal D, Ferrero A, Sourial M, Stern K, Rivera M, Knudsen B, Humphreys M, Krambeck A. Multi-Institutional Prospective Randomized Control Trial of Novel Intracorporeal Lithotripters: Shock-Pulse-SE vs Trilogy Trial. *J Endourol.* 2021;35(9):1326-1332. Erratum in: *J Endourol.* 2021;35(11):1729. PMID: 33843245; PMCID: PMC8558064. <https://doi.org/10.1089/end.2020.1097>
111. Zeng G, Wan S, Zhao Z, Zhu J, Tuerxun A, Song C, Zhong L, Liu M, Xu K, Li H, Jiang Z, Khadgi S, Pal SK, Liu J, Zhang G, Liu Y, Wu W, Chen W, Sarica K. Super-mini percutaneous nephrolithotomy (SMP): a new concept in technique and instrumentation. *BJU Int.* 2016;117(4):655-61. <https://doi.org/10.1111/bju.13242>
112. Chen S, Zhu L, Yang S, Wu W, Liao L, Tan J. High- vs low-power holmium laser lithotripsy: a prospective, randomized study in patients undergoing multitract minipercutaneous nephrolithotomy. *Urology.* 2012;79(2):293-7. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2011.08.036>
113. Enikeev D, Taratkin M, Klimov R, Alyaev Y, Rapoport L, Gazimiev M, Korolev D, Ali S, Akopyan G, Tsarichenko D, Markovina I, Ventimiglia E, Goryacheva E, Okhunov Z, Jefferson FA, Glybochko P, Traxer O. Thulium-fiber laser for lithotripsy: first clinical experience in percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol.* 2020;38(12):3069-3074. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03134-x>
114. Portis AJ, Laliberte MA, Drake S, Holtz C, Rosenberg MS, Bretzke CA. Intraoperative fragment detection during percutaneous nephrolithotomy: evaluation of high magnification rotational fluoroscopy combined with aggressive nephroscopy. *J Urol.* 2006;175(1):162-5; discussion 165-6. Erratum in: *J Urol.* 2006;175(3 Pt 1):1176. PMID: 16406897. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00052-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00052-2)
115. Harraz AM, Osman Y, El-Nahas AR, Elsayy AA, Fakhredin I, Mahmoud O, El-Assmy A, Shokeir AA. Residual stones after percutaneous nephrolithotomy: comparison of intraoperative assessment and postoperative non-contrast computerized tomography. *World J Urol.* 2017;35(8):1241-1246. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1990-4>
116. Nevo A, Holland R, Schreter E, Gilad R, Baniel J, Cohen A, Lifshitz DA. How Reliable Is the Intraoperative Assessment of Residual Fragments During Percutaneous Nephrolithotomy? A Prospective Study. *J Endourol.* 2018;32(6):471-475. <https://doi.org/10.1089/end.2018.0005>
117. Portis AJ, Laliberte MA, Holtz C, Ma W, Rosenberg MS, Bretzke CA. Confident intraoperative decision making during percutaneous nephrolithotomy: does this patient need a second look? *Urology.* 2008;71(2):218-22. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2007.08.063>
118. Shah C, Basnet RB, Shah A, Chhettri P, Chapagain A, Shrestha PM, Shrestha A. Stone Clearance by Computed Tomography after Percutaneous Nephrolithotomy: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020;58(228):587-590. <https://doi.org/10.31729/jnma.5219>
119. Van den Broeck T, Zhu X, Kusters A, Futterer J, Langenhuisen J, d'Ancona F. Percutaneous Nephrolithotomy with Intraoperative Computed Tomography Scanning Improves Stone-Free Rates. *J Endourol.* 2021;35(3):267-273. <https://doi.org/10.1089/end.2020.0365>
120. Roy OP, Angle JF, Jenkins AD, Schenkman NS. Cone beam computed tomography for percutaneous nephrolithotomy: initial evaluation of a new technology. *J Endourol.* 2012;26(7):814-8. <https://doi.org/10.1089/end.2011.0478>
121. Usawachintachit M, Tzou DT, Hu W, Li J, Chi T. X-ray-free Ultrasound-guided Percutaneous Nephrolithotomy: How to Select the Right Patient? *Urology.* 2017;100:38-44. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2016.09.031>
122. Birowo P, Raharja PAR, Putra HWK, Rustandi R, Atmoko W, Rasyid N. X-ray-free ultrasound-guided versus fluoroscopy-guided percutaneous nephrolithotomy: a comparative study with historical control. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(12):2253-2259. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02577-w>
123. Xun Y, Wang Q, Hu H, Lu Y, Zhang J, Qin B, Geng Y, Wang S. Tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy: an update meta-analysis. *BMC Urol.* 2017;17(1):102. <https://doi.org/10.1186/s12894-017-0295-2>
124. Zhong Q, Zheng C, Mo J, Piao Y, Zhou Y, Jiang Q. Total tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. *J Endourol.* 2013;27(4):420-6. <https://doi.org/10.1089/end.2012.0421>
125. Li Q, Gao L, Li J, Zhang Y, Jiang Q. Total tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2020;29(2):61-69. <https://doi.org/10.1080/13645706.2019.1581224>
126. Borges CF, Fregonesi A, Silva DC, Sasse AD. Systematic Review and Meta-Analysis of Nephrostomy Placement Versus Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy. *J Endourol.* 2010 Oct 19. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0231>
127. Istanbuloglu MO, Cicek T, Ozturk B, Gonen M, Ozkardes H. Percutaneous nephrolithotomy: nephrostomy or tubeless or totally tubeless? *Urology.* 2010;75(5):1043-6. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2009.06.104>
128. Jou YC, Cheng MC, Sheen JH, Lin CT, Chen PC. Electrocauterization of bleeding points for percutaneous nephrolithotomy. *Urology.* 2004;64(3):443-6; discussion 446-7. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2004.04.078>
129. Shah HN, Hegde S, Shah JN, Mohile PD, Yuvaraja TB, Bansal MB. A prospective, randomized trial evaluating the safety and efficacy of fibrin sealant in tubeless percutaneous nephrolithotomy. *J Urol.* 2006;176(6 Pt 1):2488-92; discussion 2492-3. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.07.148>
130. Nagele U, Schilling D, Anastasiadis AG, Corvin S, Seibold J, Kuczyk M, Stenzl A, Sievert KD. Closing the tract of minipercutaneous nephrolithotomy with gelatine matrix hemostatic sealant can replace nephrostomy tube placement. *Urology.* 2006;68(3):489-93; discussion 493-4. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2006.03.081>

131. Olvera-Posada D, Ali SN, Dion M, Alenezi H, Denstedt JD, Razvi H. Natural History of Residual Fragments After Percutaneous Nephrolithotomy: Evaluation of Factors Related to Clinical Events and Intervention. *Urology*. 2016;97:46-50. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.06.049>
132. Gokce MI, Ozden E, Suer E, Gulpinar B, Gulpinar O, Tangal S. Comparison of imaging modalities for detection of residual fragments and prediction of stone related events following percutaneous nephrolithotomy. *Int Braz J Urol*. 2015;41(1):86-90. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.01.12>
133. Lehtoranta K, Mankinen P, Taari K, Rannikko S, Lehtonen T, Salo J. Residual stones after percutaneous nephrolithotomy; sensitivities of different imaging methods in renal stone detection. *Ann Chir Gynaecol*. 1995;84(1):43-9. PMID: 7645910.
134. Wishahi M, Elganzoury H, Elkhoully A, Kamal AM, Badawi M, Eseaily K, Kotb S, Morsy M. Computed tomography versus plain radiogram in evaluation of residual stones after percutaneous nephrolithotomy or pyelonephrolithotomy for complex multiple and branched kidney stones. *J Egypt Soc Parasitol*. 2015;45(2):321-4. <https://doi.org/10.12816/0017575>
135. Pires C, Machet F, Dahmani L, Irani J, Dore B. Sensibilité de la radiographie de l'abdomen sans préparation par rapport à la tomodensitométrie dans l'évaluation des fragments résiduels après NLPC [Sensitivity of abdominal radiography without preparation compared with computed tomography in the assessment of residual fragments after percutaneous nephrolithotomy]. *Prog Urol*. 2003;13(4):581-4. (In French). PMID: 14650286.
136. Pearle MS, Watamull LM, Mullican MA. Sensitivity of non-contrast helical computerized tomography and plain film radiography compared to flexible nephroscopy for detecting residual fragments after percutaneous nephrostolithotomy. *J Urol*. 1999;162(1):23-6. <https://doi.org/10.1097/00005392-199907000-00006>
137. Taguchi K, Cho SY, Ng AC, Usawachintachit M, Tan YK, Deng YL, Shen CH, Gyawali P, Alenezi H, Basiri A, Bou S, Djodjedemjo T, Sarica K, Shi L, Singam P, Singh SK, Yasui T. The Urological Association of Asia clinical guideline for urinary stone disease. *Int J Urol*. 2019;26(7):688-709. <https://doi.org/10.1111/iju.13957>
138. Sarica K, Yuruk E. What should we do with residual fragments. *Arch Esp Urol*. 2017;70(1):245-250. PMID: 28221159.
139. Brain E, Geraghty RM, Lovegrove CE, Yang B, Somani BK. Natural History of Post-Treatment Kidney Stone Fragments: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2021;206(3):526-538. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001836>
140. Suarez-Ibarrola R, Hein S, Miernik A. Residual stone fragments: clinical implications and technological innovations. *Curr Opin Urol*. 2019;29(2):129-134. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000571>
141. Prezioso D, Barone B, Di Domenico D, Vitale R. Stone residual fragments: A thorny problem. *Urologia*. 2019;86(4):169-176. <https://doi.org/10.1177/0391560319860654>
142. Jiao B, Luo Z, Huang T, Zhang G, Yu J. A systematic review and meta-analysis of minimally invasive vs. standard percutaneous nephrolithotomy in the surgical management of renal stones. *Exp Ther Med*. 2021;21(3):213. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9645>
143. Feng D, Hu X, Tang Y, Han P, Wei X. The efficacy and safety of miniaturized percutaneous nephrolithotomy versus standard percutaneous nephrolithotomy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Investig Clin Urol*. 2020;61(2):115-126. <https://doi.org/10.4111/icu.2020.61.2.115>
144. Akilov FA, Gıyasov SI, Mukhtarov ST, Nasirov FR, Alidjanov JF. Applicability of the Clavien-Dindo grading system for assessing the postoperative complications of endoscopic surgery for nephrolithiasis: a critical review. *Turk J Urol*. 2013;39(3):153-60. <https://doi.org/10.5152/tud.2013.032>
145. Kandemir E, Savun M, Sezer A, Erbin A, Akbulut MF, Sarilar Ö. Comparison of Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy and Standard Percutaneous Nephrolithotomy in Secondary Patients: A Randomized Prospective Study. *J Endourol*. 2020;34(1):26-32. <https://doi.org/10.1089/end.2019.0538>
146. Güler A, Erbin A, Ucpinar B, Savun M, Sarilar O, Akbulut MF. Comparison of miniaturized percutaneous nephrolithotomy and standard percutaneous nephrolithotomy for the treatment of large kidney stones: a randomized prospective study. *Urolithiasis*. 2019;47(3):289-295. <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1061-y>
147. Richstone L, Reggio E, Ost MC, Seideman C, Fossett LK, Okeke Z, Rastinehad AR, Lobko I, Siegel DN, Smith AD. First Prize (tie): Hemorrhage following percutaneous renal surgery: characterization of angiographic findings. *J Endourol*. 2008;22(6):1129-35. <https://doi.org/10.1089/end.2008.0061>
148. Zeng G, Mai Z, Zhao Z, Li X, Zhong W, Yuan J, Wu K, Wu W. Treatment of upper urinary calculi with Chinese minimally invasive percutaneous nephrolithotomy: a single-center experience with 12,482 consecutive patients over 20 years. *Urolithiasis*. 2013;41(3):225-9. <https://doi.org/10.1007/s00240-013-0561-z>
149. Kessaris DN, Bellman GC, Pardalidis NP, Smith AG. Management of hemorrhage after percutaneous renal surgery. *J Urol*. 1995;153(3 Pt 1):604-8. <https://doi.org/10.1097/00005392-199503000-00011>
150. Sacha K, Szewczyk W, Bar K. Massive haemorrhage presenting as a complication after percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *Int Urol Nephrol*. 1996;28(3):315-8. <https://doi.org/10.1007/BF02550492>
151. Martin X, Murat FJ, Feitosa LC, Rouvière O, Lyonnet D, Gelet A, Dubernard J. Severe bleeding after nephrolithotomy: results of hyperselective embolization. *Eur Urol*. 2000;37(2):136-9. <https://doi.org/10.1159/000020129>
152. Akman T, Binbay M, Sari E, Yuruk E, Tepeler A, Akcay M, Muslumanoglu AY, Tefekli A. Factors affecting bleeding during percutaneous nephrolithotomy: single surgeon experience. *J Endourol*. 2011;25(2):327-33. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0302>
153. Li Z, Wu A, Liu J, Huang S, Chen G, Wu Y, Chen X, Tan G. Risk factors for hemorrhage requiring embolization after percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. *Transl Androl Urol*. 2020;9(2):210-217. <https://doi.org/10.21037/tau.2020.01.10>
154. Ullah S, Ali S, Karimi S, Farooque U, Hussain M, Qureshi F, Shah SI, Afzal A, Tauseef A, Khan MU. Frequency of Blood Transfusion in Percutaneous Nephrolithotomy. *Cureus*. 2020;12(10):e11086. <https://doi.org/10.7759/cureus.11086>

155. El-Nahas AR, Shokeir AA, El-Assmy AM, Mohsen T, Shoma AM, Eraky I, El-Kenawy MR, El-Kappany HA. Post-percutaneous nephrolithotomy extensive hemorrhage: a study of risk factors. *J Urol.* 2007;177(2):576-9.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.09.048>
156. Sahan A, Cubuk A, Ozkaptan O, Ertas K, Toprak T, Eryildirim B, Sarica K. How does puncture modality affect the risk of intraoperative bleeding during percutaneous nephrolithotomy? A prospective randomized trial. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2021;45(7):486-492. (In English, Spanish).
<https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2021.06.007>
157. Yu C, Xu Z, Long W, Longfei L, Feng Z, Lin Q, Xiongbing Z, Hequn C. Hemostatic agents used for nephrostomy tract closure after tubeless PCNL: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis.* 2014;42(5):445-53.
<https://doi.org/10.1007/s00240-014-0687-7>
158. Yu HS, Ryu JW, Kim SO, Kang TW, Kwon DD, Park K, Oh KJ. Hemostatic completion of percutaneous nephrolithotomy using electrocauterization and a clear amplatz renal sheath. *Int Braz J Urol.* 2016;42(1):170-1.
<https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0434>
159. Zhong W, Zeng G, Wu K, Li X, Chen W, Yang H. Does a smaller tract in percutaneous nephrolithotomy contribute to high renal pelvic pressure and postoperative fever? *J Endourol.* 2008;22(9):2147-51.
<https://doi.org/10.1089/end.2008.0001>
160. Wang S, Yuan P, Peng E, Xia D, Xu H, Wang S, Ye Z, Chen Z. Risk Factors for Urosepsis after Minimally Invasive Percutaneous Nephrolithotomy in Patients with Preoperative Urinary Tract Infection. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1354672.
<https://doi.org/10.1155/2020/1354672>
161. Singh I, Shah S, Gupta S, Singh NP. Efficacy of Intraoperative Renal Stone Culture in Predicting Postpercutaneous Nephrolithotomy Urosepsis/Systemic Inflammatory Response Syndrome: A Prospective Analytical Study with Review of Literature. *J Endourol.* 2019;33(2):84-92.
<https://doi.org/10.1089/end.2018.0842>
162. Liu M, Chen J, Gao M, Zeng H, Cui Y, Zhu Z, Chen H. Preoperative Midstream Urine Cultures vs Renal Pelvic Urine Culture or Stone Culture in Predicting Systemic Inflammatory Response Syndrome and Urosepsis After Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endourol.* 2021;35(10):1467-1478.
<https://doi.org/10.1089/end.2020.1140>
163. Castellani D, Teoh JY, Pavia MP, Pretore E, Dell'Atti L, Galosi AB, Gauhar V. Assessing the Optimal Urine Culture for Predicting Systemic Inflammatory Response Syndrome After Percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Intrarenal Surgery: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endourol.* 2022;36(2):158-168.
doi: 10.1089/end.2021.0386. PMID: 34314245.
164. Wu H, Wang Z, Zhu S, Rao D, Hu L, Qiao L, Chen Y, Yan J, Chen X, Wan SP, Schulsinger DA, Li G. Uroseptic Shock Can Be Reversed by Early Intervention Based on Leukocyte Count 2 h Post-operation: Animal Model and Multicenter Clinical Cohort Study. *Inflammation.* 2018;41(5):1835-1841.
<https://doi.org/10.1007/s10753-018-0826-3>
165. Qi T, Lai C, Li Y, Chen X, Jin X. The predictive and diagnostic ability of IL-6 for postoperative urosepsis in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis.* 2021;49(4):367-375.
<https://doi.org/10.1007/s00240-020-01237-z>
166. Xu H, Hu L, Wei X, Niu J, Gao Y, He J, Hou J. The Predictive Value of Preoperative High-Sensitive C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Systemic Inflammatory Response Syndrome After Percutaneous Nephrolithotomy. *J Endourol.* 2019;33(1):1-8.
<https://doi.org/10.1089/end.2018.0632>
167. Bonkat G, Cai T, Veeratterapillay R, Bruyère F, Bartoletti R, Pilatz A, Köves B, Geerlings SE, Pradere B, Pickard R, Wagenlehner FME. Management of Urosepsis in 2018. *Eur Urol Focus.* 2019;5(1):5-9.
<https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.11.003>
168. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
169. Peng Y, Zhang W, Xu Y, Li L, Yu W, Zeng J, Ming S, Fang Z, Wang Z, Gao X. Performance of SOFA, qSOFA and SIRS to predict septic shock after percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol.* 2021;39(2):501-510.
<https://doi.org/10.1007/s00345-020-03183-2>
170. Lojanapiwat B, Prasopsuk S. Upper-pole access for percutaneous nephrolithotomy: comparison of supracostal and infracostal approaches. *J Endourol.* 2006;20(7):491-4.
<https://doi.org/10.1089/end.2006.20.491>
171. Kamphuis GM, Baard J, Westendarp M, de la Rosette JJ. Lessons learned from the CROES percutaneous nephrolithotomy global study. *World J Urol.* 2015;33(2):223-33.
<https://doi.org/10.1007/s00345-014-1367-5>
172. Wollin DA, Preminger GM. Percutaneous nephrolithotomy: complications and how to deal with them. *Urolithiasis.* 2018;46(1):87-97.
<https://doi.org/10.1007/s00240-017-1022-x>
173. Rai A, Kozel Z, Hsieh A, Aro T, Smith A, Hoenig D, Okeke Z. Conservative Management of Liver Perforation During Percutaneous Nephrolithotomy: Case Couplet Presentation. *J Endourol Case Rep.* 2020;6(4):260-263.
<https://doi.org/10.1089/cren.2020.0064>
174. El-Nahas AR, Mansour AM, Ellaithy R, Abol-Enein H. Case report: conservative treatment of liver injury during percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol.* 2008;22(8):1649-52.
<https://doi.org/10.1089/end.2008.0147>
175. Paredes-Bhushan V, Raffin EP, Denstedt JD, Chew BH, Knudsen BE, Miller NL, Monga M, Noble MJ, Pais VM. Outcomes of Conservative Management of Splenic Injury Incurred During Percutaneous Nephrolithotomy. *J Endourol.* 2020;34(8):811-815.
<https://doi.org/10.1089/end.2020.0076>
176. Öztürk H. Gastrointestinal system complications in percutaneous nephrolithotomy: a systematic review. *J Endourol.* 2014;28(11):1256-67.
<https://doi.org/10.1089/end.2014.0344>
177. Hur KJ, Moon HW, Kang SM, Kim KS, Choi YS, Cho H. Incidence of posterolateral and retrorenal colon in supine and prone position in percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis.* 2021;49(6):585-590.
<https://doi.org/10.1007/s00240-021-01272-4>
178. Traxer O. Management of injury to the bowel during percutaneous stone removal. *J Endourol.* 2009;23(10):1777-80.
<https://doi.org/10.1089/end.2009.1553>
179. Salvi M, Muto G, Tuccio A, Grosso AA, Mari A, Crisci A, Carini M, Minervini A. Active treatment of renal stones in pelvic ectopic kidney: systematic review of literature. *Minerva Urol Nefrol.* 2020;72(6):691-697.
<https://doi.org/10.23736/S0393-2249.20.03792-3>

180. Maghsoudi R, Etemadian M, Kashi AH, Mehravaran K. Management of Colon Perforation During Percutaneous Nephrolithotomy: 12 Years of Experience in a Referral Center. *J Endourol.* 2017;31(10):1032-1036.
<https://doi.org/10.1089/end.2017.0379>
181. AslZare M, Darabi MR, Shakiba B, Gholami-Mahtaj L. Colonic perforation during percutaneous nephrolithotomy: An 18-year experience. *Can Urol Assoc J.* 2014;8(5-6):E323-6.
<https://doi.org/10.5489/cuaj.1646>
182. de la Rosette JJ, Opondo D, Daels FP, Giusti G, Serrano A, Kandasami SV, Wolf JS Jr, Grabe M, Gravas S; CROES PCNL Study Group. Categorisation of complications and validation of the Clavien score for percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol.* 2012;62(2):246-55.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.055>
183. Desai MR, Kukreja RA, Desai MM, Mhaskar SS, Wani KA, Patel SH, Bapat SD. A prospective randomized comparison of type of nephrostomy drainage following percutaneous nephrostolithotomy: large bore versus small bore versus tubeless. *J Urol.* 2004;172(2):565-7.
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000130752.97414.c8>
184. Ansari H, Tomar V, Yadav SS, Agarwal N. Study of predictive factors affecting the prolonged urinary leakage after percutaneous nephrolithotomy. *Urol Ann.* 2016;8(1):60-5.
<https://doi.org/10.4103/0974-7796.164856>

Сведения об авторах | Information about the authors

Гоуха Цзэн — доктор медицины, профессор; заведующий кафедрой урологии и Гуандунской лабораторией урологии, отделение урологии, Первая дочерняя больница Медицинского университета Гуанчжоу
г. Гуанчжоу, КНР

Guohua Zeng — M.D., Prof.; Head, Dept. of Urology and Guangdong Key Laboratory of Urology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University
Guangzhou, PRC
<https://orcid.org/0000-0002-6387-8633>

Вэнь Чжун — доктор медицины; врач-уролог, кафедра урологии, Гуандунская лаборатория урологии, Первая дочерняя больница Медицинского университета Гуанчжоу
г. Гуанчжоу, КНР

Wen Zhong — M.D.; Urologist, Dept. of Urology, Guangdong Laboratory of Urology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University
Guangzhou, PRC
<https://orcid.org/0000-0002-7568-3112>

Джорджио Мацзон — доктор медицины; врач-уролог, отделение урологии, Больница Сан-Бассиано
г. Бассано-дель-Граппа, Италия

Giorgio Mazzon — M.D.; Urologist, Dept. of Urology, San Bassano Hospital
Bassano del Grappa, Italy
<https://orcid.org/0000-0002-7890-2018>

Саймон Чун — хирург-уролог-консультант; руководитель, отделение по лечению почечных камней, Институт урологии, Больницы Университетского колледжа Лондона
Лондон, Соединенное Королевство

Simon Choong — MBBS FRCS (Eng) FRCSed MS FRCS (Urol), Consultant urological surgeon; Head, Kidney Stone Unit, Institute of Urology, University College London Hospital
London, UK
<https://orcid.org/0000-0001-9289-415X>

Маргарет Пирл — доктор медицины, доктор философии; врач-уролог, отделение урологии, Юго-Западный медицинский центр Университета Техаса
Г. Даллас, Техас, США

Margaret Pearle — M.D., Ph.D.; Urologist, Department of Urology, Southwestern Medical Center, University of Texas Dallas, Texas, USA
<https://orcid.org/0000-0002-2929-508X>

Махду Агравал — мастер хирургии; заведующий отделением урологии и центром малоинвазивной эндоу-

рологии, Больница Global Rainbow
Агра, Индия

Mahdu Agrawal — MCh (Urol); Head, Dept. of Urology, Centre for Minimally Invasive Endourology, Global Rainbow Healthcare
Agra, India
<https://orcid.org/0000-0002-6584-7865>

Чезаре М. Скоффон — доктор медицины; заведующий отделением урологии, Больница Коттоленго
Турин, Италия

Cesare M. Scoffone — M.D., Urologist; Dept. of Urology, Cottolengo Hospital
Torino, Italy
<https://orcid.org/0000-0002-8991-7709>

Кристиан Фиори — доктор медицины; врач-уролог, отделение урологии, Больница Сан-Луиджи, Туринский университет
Турин, Италия

Christian Fiori — M.D.; Urologist, Dept. of Urology, San Luigi Gonzaga Hospital, University of Torino
Torino, Italy
<https://orcid.org/0000-0002-6345-1322>

Мехмет И. Гекче — доктор медицины; врач-уролог, отделение урологии, Медицинский факультет Университета Анкары
Анкара, Турция

Mehmet I. Gökce — M.D.; Urologist, Dept. of Urology, Faculty of Medicine, Ankara University
Ankara, Turkey
<https://orcid.org/0000-0003-1632-4168>

Уэйн Лам — доктор медицины; клинический ассистент-профессор в урологии, отделение урологии, Больница Королевы Марии, Университет Гонконга
Гонконг, Китай

Wayne Lam — M.D.; Clinical Assist.Prof in Urology, Dept. of Urology, Queen Mary Hospital
University of Hong Kong
Hong Kong, PRC
<https://orcid.org/0000-0003-1632-4168>

Кремена Петкова — доктор медицины; отделение урологии и нефрологии, Военная медицинская академия г. София
София, Болгария

Kremena Petkova — M.D.; Sofia Military Medical Academy, Dept. of Urology and Nephrology
Sofia, Bulgaria
<https://orcid.org/0000-0003-4810-4485>

Кубилай Сабунку — доктор медицины; врач-уролог,

отделение урологии, Государственная больница Каракабей

Каракабей-Бурса, Турция

Kubilai Sabunku — M.D.; Urologist, Dept. of Urology, Karakabey State Hospital

Karakabey-Bursa, Turkey

<https://orcid.org/0000-0002-1905-0302>

Нариман Казиханович Гаджиев — доктор медицинских наук; заместитель директора по медицинской части (урология) Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ»

г. Санкт-Петербург, Россия

Nariman K. Gadzhiev — M.D., Dr.Sc.(Med.); Deputy CEO for Medical (Urology), St. Petersburg State University – Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-6255-0193>

Амелия Пьетропаоло — младший специалист по урологической хирургии, отделение урологии, Университетская больница Саутгемптона, Саутгемптонский университет

Саутгемптон, Соединённое Королевство

Amelia Pietropaolo — Assoc.Specialist at the Urological Surgery, Dept. of Urology, University Hospital Southampton, University of Southampton

Southampton, UK

<https://orcid.org/0000-0001-7631-3108>

Эстебан Эмилиани — доктор медицины, доктор философии; врач-уролог, отделение урологии, Автономный университет Барселоны

Барселона, Испания

Esteban Emiliani — M.D., Ph.D., FEBU; Urologist, Dept. of Urology, Autonomous University of Barcelona

Barcelona, Spain

<https://orcid.org/0000-0003-4488-0022>

Кемаль Сарика — доктор медицины, доктор философии, профессор; отделение урологии, Медицинская школа Университета Бируни

Стамбул, Турция

Kemal Sarika — M.D., Ph.D., Prof.; Dept. of Urology, Medical School, Biruni University

Istanbul, Turkey

<https://orcid.org/0000-0001-7277-3764>

saricakemal@gmail.com



Мужская фертильность: обзор публикаций апреля – сентября 2022 года

© Дмитрий С. Рогозин

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

Аннотация

В статье представлен обзор наиболее значимых публикаций, посвящённых теме мужского бесплодия. Основными критериями отбора считали практическую значимость статьи, а также импакт-фактор журнала, в котором она была опубликована, по данным SCImago Journal Rank (SJR). В результате сформирован список из 10 работ, вышедших во II-III кварталах (апрель – сентябрь) 2022 года. В обзор вошли статьи, касающиеся следующих вопросов: роль коронавирусной инфекции в нарушениях сперматогенеза, эффективность гормональной стимуляции перед хирургическим получением сперматозоидов, влияние препаратов для лечения сахарного диабета на репродуктивное здоровье потомства, новые методы отбора сперматозоидов для ИКСИ, эффективность антиоксидантов, безопасность вакцин от SARS-CoV-2, значение генетических тестов и прогностические факторы успеха микро-TESE.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии; ДНК-фрагментация сперматозоидов; ИКСИ; ингибиторы ароматазы; мужское бесплодие; невынашивание беременности

Аббревиатуры: внутриматочная инсеминация (ВМИ); вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ); лютеинизирующий гормон (ЛГ); микрохирургическая экстракция тестикулярных сперматозоидов / testicular spermatozoa extraction (микро-TESE); «микрофлюидных» устройств / "microfluidic" devices (MFD); необструктивной азооспермией (НОА); полное секвенирование экзона / whole exome sequencing (WES); физиологическая интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ПИКСИ); фолликулостимулирующий гормон (ФСГ); центрифугирование по градиенту плотности / density gradient centrifugation (DGS); экстракорпоральное оплодотворение / интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ЭКО/ИКСИ)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

✉ **Корреспондирующий автор:** Дмитрий Сергеевич Рогозин; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

Поступила в редакцию: 17.02.2022. **Принята к публикации:** 09.03.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор публикаций апреля – сентября 2022 года. *Вестник урологии*. 2022;10(4):201-210. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-201-210.

Male fertility: a summary overview of the publications April – September 2022

© Dmitriy S. Rogozin

South Ural State Medical University
64 Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

Abstract

The article provides an overview of the most significant publications on male infertility. The main selection criteria were the practical relevance of the article, as well as the impact factor of the journal it was published, according to the SCImago Journal Rank (SJR). As a result, a list of 10 papers published in Q2 – Q3 (April – September) 2022 was formed. The summary overview includes articles on the following topics: role of coronavirus infection in disorders of spermatogenesis, efficacy of hormonal stimulation before surgical sperm extraction, therapy consequences of diabetes mellitus on progeny reproductive health, new methods for selecting spermatozoa in ICSI, the efficacy of antioxidants, the safety of vaccines against SARS-CoV-2, the importance of genetic tests and predictive factors for micro-TESE success.

Keywords: aromatase inhibitors; assisted reproductive technologies; DNA fragmentation; spermatozoa; ICSI; male infertility; miscarriage

Abbreviations: assisted reproductive technologies (ART); density gradient centrifugation (DGS); follicle stimulating hormone (FSH); intrauterine insemination (IUI); in vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI); luteinizing hormone (LH); microsurgical testicular spermatozoa extraction / testicular spermatozoa extraction (micro-TESE); "microfluidic" devices (MFD); non-obstructive azoospermia (NOA); physiological intracytoplasmic sperm injection (PICSI); whole exome sequencing (WES)

Financing. The study did not have sponsorship. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

✉ **Corresponding author:** Dmitry Sergeevich Rogozin; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

Received: 02/17/2022. **Accepted:** 03/09/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Rogozin D.S. Male fertility: a summary overview of the publications April – September 2022. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):201-210. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-201-210.

В данной статье мы представляем обзор наиболее актуальных и значимых публикаций, посвящённых вопросу мужского бесплодия. Основными критериями отбора считали практическую значимость статьи для текущей работы врача (по 5-бальной шкале), а также импакт-фактор журнала, в котором она была опубликована, по данным SCImago Journal Rank (SJR). В результате сформирован список из 10 работ, вышедших во II – III квартале (апрель – сентябрь) 2022 года.

10. Effectiveness and safety of intrauterine insemination vs. assisted reproductive technology: emulating a target trial using an observational database of administrative claims. Chiu YH, Yland JJ, Rinaudo P, Hsu J, McGrath S, Hernández-Díaz S, Hernán MA. *Fertil Steril.* 2022;117(5):981-991.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Внутриматочная инсеминация (ВМИ) — доступная, недорогая и безопасная процедура вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которая во многих случаях позволяет добиться беременности у бесплодных пар. Тем не менее, у многих специалистов есть сомнения в общей эффективности ВМИ, и они склонны сразу прибегать к экстракорпоральному оплодотворению / интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ЭКО/ИКСИ), в особенности при наличии мужского фактора бесплодия, считая ЭКО/ИКСИ в целом более эффективным методом ВРТ. Американские авторы провели масштабное исследование [1], в котором сравнили общую эффективность 1 протокола ЭКО по сравнению с тремя последовательными попытками ВМИ.

Результаты. Проанализированы ре-

зультаты процедур ВРТ у более чем 29 тысяч женщин из бесплодных пар, которые ранее не предпринимали попыток ВРТ. Вероятность живорождения составила 27% для одного протокола ЭКО и 26% — для 3 последовательных ВМИ, что не явилось значимым отличием. При этом после ЭКО была значимо выше вероятность многоплодной беременности (на 4,3%), преждевременных родов (на 3,4%) и вероятности госпитализации в отделение патологии беременности (на 1,5%). Общие результаты двух стратегий были сопоставимы у женщин моложе 40 лет, в то время как при возрасте старше 40 лет вероятность живорождения была существенно выше после ЭКО (14 против 7%).

Анализ. Рассматривая приведённые результаты, следует понимать, что, хотя дизайн работы подразумевает сопоставимые исходные данные групп сравнения, но это всё же не рандомизированное, а обсервационное ретроспективное исследование. Разумеется, при отборе пациентов и выборе метода ВРТ репродуктолог (не знаящий, что в будущем эти результаты будут изучены в рамках исследования) в группу для ЭКО будет помещать исходно «более тяжёлых» пациентов. Соответственно, результаты будут неизбежно искажены в пользу ВМИ. Тем не менее, перед нами ценная работа, демонстрирующая, что ВМИ также является эффективной во многих случаях бесплодия в браке. Учитывая её доступность и безопасность, можно её широко применять, в том числе как первый этап перед процедурами ЭКО/ИКСИ.

Вывод для клинической работы. Три последовательные попытки ВМИ не уступают в эффективности 1 протоколу ЭКО.

9. Azoospermic men with isolated elevation of folliclestimulating hormone represent a specific subpopulation of patients with poor reproductive outcomes. Gamidov S, Shatylko T, Popova A, Gasanov N, Sukhikh G. Clin Exp Reprod Med. 2022;49(1):62-69.

Актуальность рассматриваемой проблемы. У пациентов с необструктивной азооспермией (НОА) микрохирургическая экстракция тестикулярных сперматозоидов (микро-TESE) чаще всего является единственным шансом на биологическое отцовство. Однако эффективность данной процедуры по разным данным составляет лишь 30–50%. Очевидно, что среди общей группы больных с НОА есть пациенты с хорошим прогнозом и есть пациенты с плохим прогнозом. При этом у нас нет эффективных инструментов для прогноза результатов микро-TESE. Имеющиеся прогностические факторы (размер яичек, перенесённые заболевания и операции в анамнезе, генетические тесты, уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона и ингибина-В) почти никогда не позволяют уверенно судить, будут ли получены сперматозоиды. В этом ключе представляют особый интерес работы, дополняющие наше знание о данных прогностических факторах. Наш интерес привлекло исследование российского исследовательского коллектива из НИИ акушерства и гинекологии им. Кулакова [2].

Результаты. Авторы анализировали результаты микро-TESE 565 мужчин с НОА. Общая эффективность процедуры составила 33,3%, что соответствует литературным данным. При этом авторы обнаружили, что самый неблагоприятный прогноз был в группе больных с изолированным повышением ФСГ (при нормальном уровне тестостерона и лютеинизирующего гормона (ЛГ), у которых вероятность получения сперматозоидов составила всего 8%. При этом чувствительность теста была на уровне 32%, а специфичность — 94%. Фактически, такая высокая специфичность означает, что выявление изолированного повышения ФСГ позволяет с довольно большой уверенностью прогнозировать неудачу процедуры микро-TESE, хотя и не исключает полностью вероятность обнаружения сперматозоидов.

Анализ. Если рассматривать уровень ФСГ, как «отдельно стоящий» фактор прогноза успеха микро-TESE, его ценность

нельзя считать очень высокой. Линейная зависимость (чем выше ФСГ, тем хуже прогноз) хотя и присутствует, но высокий уровень ФСГ сам по себе вовсе не исключает обнаружения сперматозоидов и ни в коем случае не может являться основанием для отказа от биопсии. Например, синхронное повышение ФСГ и ЛГ наблюдается у пациентов с исходно нормальным сперматогенезом, у которых он пострадал на каком-то этапе жизни (крипторхизм, орхит и т.д.). Пациенты с изолированным же повышением ФСГ главным образом имеют генетические нарушения, приводящие к раннему аресту сперматогенеза при сохранной популяции клеток Leydig и Sertoli. Выявление группы мужчин имеющих НОА при изолированном повышении ФСГ позволяет прогнозировать неблагоприятный результат микро-TESE, информировать об этом больного и более эффективно планировать протоколы ВРТ.

Вывод для клинической работы. Группа больных с НОА на фоне изолированного повышения ФСГ имеет плохой прогноз получения сперматозоидов при микро-TESE.

8. Microfluidic preparation of spermatozoa for ICSI produces similar embryo quality to density-gradient centrifugation: a pragmatic, randomized controlled trial. Quinn MM, Ribeiro S, Juarez-Hernandez F, Simbulan RK, Jalalian L, Cedars MI, Rosen MP. Hum Reprod. 2022;37(7):1406-1413.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Одна из нерешённых проблем современной эмбриологии — поиск способа отбора оптимальных сперматозоидов для проведения ИКСИ. На данный момент большинство эмбриологов опираются при выборе на визуальные критерии (морфологию и подвижность), тогда как генетическое содержание сперматозоидов оценить перед ИКСИ невозможно, так как они после этой оценки (ДНК-фрагментации) погибают. Разработано несколько перспективных методов отбора сперматозоидов, претендующих на то, что после такого отбора эмбриолог получает фракцию сперматозоидов с меньшей ДНК-фрагментацией, и некоторые из таких методов (например, ПИКСИ — физиологическая ИКСИ) активно используются клиниками репродукции. Однако ни одна из таких методик до сих пор не показала надёжных результатов в отношении клинических результатов ВРТ. В рассматриваемой

работе [3] американские авторы в рамках рандомизированного клинического исследования изучили результаты применения одной из таких методик отбора, а именно отбора сперматозоидов с помощью «микрофлюидных» устройств / "microfluidic" devices (MFD), которые ранее показали свою способность отбирать фракцию сперматозоидов с неповреждённой ДНК. Они сравнили результаты MFD с традиционной методикой отбора при помощи центрифугирования по градиенту плотности / density gradient centrifugation (DGS).

Результаты и анализ. 386 пациентов рандомизировали на 2 равные группы — MFD и DGS. Далее после проведения ИКСИ сравнили клинические результаты. Поначалу было отмечено незначительное превосходство группы MFD в отношении пропорции эмбрионов высокого качества на начальной стадии дробления (68% против 66% в группе DGS), что не стало статистически значимым отличием ($p = 0,5$). Однако на стадии бластоцисты данная разница полностью исчезла (37,4% против 37,4%). Аналогично не было обнаружено отличий между методиками в отношении вероятности наступления беременности и живорождения.

Вывод для клинической работы. Микрофлюидные устройства для отбора сперматозоидов перед ИКСИ не превосходят методику DGS в отношении клинических результатов ВРТ.

7. Sperm selection with hyaluronic acid improved live birth outcomes among older couples and was connected to sperm DNA quality, potentially affecting all treatment outcomes. West R, Coomarasamy A, Frew L, Hutton R, Kirkman-Brown J, Lawlor M, Lewis S, Partanen R, Payne-Dwyer A, Román-Montañana C, Torabi F, Tsagdi S, Miller D. *Hum Reprod.* 2022;37(6):1106-1125.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Физиологическая интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ПИКСИ) — метод, при котором для ИКСИ отбираются сперматозоиды, способные прикрепляться к гиалуроновой кислоте. Несмотря на то, что метод широко распространён и активно применяется в большинстве крупных репродуктивных клиник, данные исследований противоречивы, хотя есть несколько серьёзных работ, показавших снижение вероятности невынашивания

беременности по сравнению с обычным ИКСИ. Это говорит о наличии патологического фактора, который не виден при визуальном отборе сперматозоидов и частично отсеивается при отборе сперматозоидов, способных прикрепиться к гиалуроновой кислоте. В данном исследовании [4] авторы из Великобритании изучили эффективность ПИКСИ у пар старшего возраста, наиболее подверженных невынашиванию достигнутой при ИКСИ беременности.

Результаты и анализ. Полученные результаты не позволяют сделать уверенный вывод о большей эффективности ПИКСИ в отношении основных результатов ВРТ. Вероятность наступления клинической беременности в группах (ПИКСИ против ИКСИ) была одинаковой. Вероятность живорождения (в данном контексте — вынашивания беременности) была несколько выше в группе ПИКСИ (36% против 31%), что, однако, не стало статистически значимым отличием ($p = 0,08$). Интересно, что в группе ПИКСИ была значимо ниже вероятность фертилизации (68% против 71%), однако вероятность беременности уже была одинаковой (42% против 41% в группе ИКСИ), а в отношении живорождения ПИКСИ продемонстрировала преимущество. То есть при ПИКСИ реже удавалось получить эмбрионы, но они были лучшего качества. Вероятно, это связано с дополнительным временем и манипуляциями, которым подвергаются сперматозоиды с момента эякуляции до момента ИКСИ в данных группах сравнения. Возможно, техническое совершенствование самой эмбриологической процедуры позволит снизить этот небольшой вред, и тогда мы получим более убедительные доказательства преимущества ПИКСИ в отношении риска невынашивания беременности.

Вывод для клинической работы. ПИКСИ можно рассматривать как опцию у пар с высоким риском невынашивания беременности (старший возраст родителей, повышенная ДНК-фрагментация, предшествующие эпизоды невынашивания, неудачи ВРТ).

6. Whole-exome sequencing in patients with maturation arrest: a potential additional diagnostic tool for prevention of recurrent negative testicular sperm extraction outcomes. Ghieh F, Barbotin AL, Swierkowski-Blanchard N, Leroy C, For-

temps J, Gerault C, Hue C, Mambu Mambueni H, Jaillard S, Albert M, Bailly M, Izard V, Molina-Gomes D, Marcelli F, Prasivovong J, Serazin V, Dieudonne MN, Delcroix M, Garchon HJ, Louboutin A, Mandon-Pepin B, Ferlicot S, Vialard F. *Hum Reprod.* 2022;37(6):1334-1350.

Актуальность рассматриваемой проблемы. При азооспермии операция микро-TESE позволяет получить сперматозоиды в 30 – 50% случаев. В случае неудачи первой процедуры микро-TESE бывает непросто принимать решение о целесообразности повторной биопсии даже после гормональной стимуляции. Наиболее важным фактором в прогнозе успеха или неудачи является морфологический вариант нарушения сперматогенеза (гипосперматогенез, синдром только-клеток Sertoli или арест сперматогенеза), выявленный при гистологическом исследовании ткани яичка после первой биопсии. Большая часть случаев НОА связана с генетическими нарушениями. Рутинно в клинической практике проводятся лишь три генетических теста: анализ кариотипа, AZF-фактор и определение мутаций гена CFTR. По данным этих анализов, абсолютным противопоказанием к биопсии яичка является только 46,XX кариотип и микроделеции AZF-a и AZF-b. Между тем, уже накоплено большое количество информации о связи других генетических нарушений с фенотипом нарушений сперматогенеза. Если одни из них ведут к снижению подвижности, морфологии и т.д., другие вызывают ранний арест сперматогенеза, делая бесперспективными попытки получения сперматозоидов. Тестирование на такие дефекты путём полного секвенирования экзона / whole exome sequencing (WES) позволит более уверенно планировать процедуры микро-TESE, в особенности, повторные (после первой неудачной попытки).

Результаты. Авторы из Франции проанализировали результаты WES у 26 мужчин после неудачного микро-TESE при наличии полного ареста сперматогенеза на стадии сперматоцитов (по данным гистологического исследования) [5]. Тем самым они идентифицировали генетические варианты, ассоциированные с гарантированной неудачей биопсии яичка. Это были дефекты генов, ранее уже ассоциированные с арестом сперматогенеза: TEX11, MEI1, PSMC3IP,

SYCE1 и FANCM. Также выявлено несколько новых генов, варианты или мутации которых также приводят к аресту сперматогенеза: CTCFL, MOV10L1, C11ORF80 и EXO1. Авторам удалось подтвердить генетическую этиологию ареста сперматогенеза у большинства обследованных мужчин. Из них 7 человек были кровными родственниками и у них у всех был выявлен хотя бы один из перечисленных дефектов. За исключением дефекта гена MEI1, который обнаружили у 2 пациентов, остальные дефекты выявлены по 1 разу, что демонстрирует высокую генетическую разнородность причин ареста сперматогенеза. Вряд ли можно рассчитывать на широкое внедрение WES у пациентов с НОА в ближайшее время. Да и результаты требуют подтверждения на больших выборках. Однако можно рассматривать возможности применения WES для оценки перспектив повторной микро-TESE, что позволит избегать ненужных бесполезных биопсий у пациентов не имеющих шансов на получение сперматозоидов.

Вывод для клинической работы. Возможно применение WES у пациентов после неудач микро-TESE и отказ от повторной биопсии при обнаружении генных дефектов, ассоциированных с ранним арестом сперматогенеза.

5. COVID-19 vaccination does not affect reproductive health parameters in men. Reschini M, Pagliardini L, Boeri L, Piazzini F, Bandini V, Fornelli G, Dolci C, Cermisoni GC, Viganò P, Somigliana E, Coccia ME, Papaleo E. *Front Public Health.* 2022;10:839967.

Актуальность рассматриваемой проблемы. На данный момент уже опубликовано большое количество работ, описывающих вред, который коронавирусная инфекция приносит мужской репродуктивной системе. Вакцинация от COVID-19 позволяет снизить риск инфицирования, а если заболевание наступило, то облегчить его течение и тем самым снизить вред для репродуктивной системы. Тем не менее среди пациентов, планирующих зачатие, проходящих лечение от бесплодия или готовящихся к ВРТ, существуют опасения относительно вакцинации и её возможных побочных эффектов. Ранее мы уже приводили результаты двух исследований (российского и зарубежного), демонстрирующих безопасность вакцинации в отношении параметров спермограмм-

мы. В обсуждаемой работе [6] помимо оценки параметров спермограммы (до и после вакцинации) также изучено влияние вакцинации на результаты BPT.

Результаты. В исследование вошли 106 мужчин, которые участвовали в протоколах BPT дважды — до и после вакцинации. Использованы разные виды вакцин (Pfizer-BioNTech (69%), Moderna (19%), Oxford/AstraZeneca (9%) и Johnson & Johnson's Janssen (1%)). При анализе спермограмм не отмечено никаких значимых различий до и после вакцинации в отношении таких показателей, как объём эякулята, концентрация, общее число сперматозоидов и общее число подвижных сперматозоидов, а также морфология сперматозоидов. Для оценки результатов BPT был выбран показатель частоты фертилизации, и он так же значимо не отличался до и после вакцинации, составив 75% до вакцинации и 80% — после ($p = 0,64$).

Анализ. Данная работа подтверждает безопасность вакцинации в отношении показателей фертильности, дополняя скудную (на сегодняшний день) доказательную базу по проблеме. Её особой ценностью является оценка динамики клинических результатов BPT, хотя дизайн нельзя считать безупречным. В исследование вошли мужчины, которые дважды вступали в протокол BPT, то есть, очевидно, первый протокол был неудачным (по самым разным причинам). Это несколько снижает ценность результатов, так как анализируемая группа полностью состояла из пациентов, у которых не увенчалась успехом первая попытка BPT (до вакцинации), а если она завершалась беременностью, то пациенты (возможно, демонстрировавшие другие цифры до вакцинации) не попадали в исследование. Несмотря на замечания, работа представляет большую ценность, дополняя слабую доказательную базу о безопасности вакцин.

Вывод для клинической работы. Вакцины от COVID-19 не ухудшают показатели фертильности у бесплодных мужчин.

4. The effect of antioxidants on sperm quality parameters and pregnancy rates for idiopathic male infertility: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Li KP, Yang XS, Wu T. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:810242.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Нет сомнений в том, что окислительный стресс — один из главных патогенетических факторов, наносящих вред мужской фертильности. Это доказано множеством исследований, показавших, что окислительный стресс повышен в эякуляте 30 – 80% бесплодных мужчин. Исходя из данных, антиоксиданты стали наиболее часто назначаемыми препаратами для эмпирической терапии мужского бесплодия. При этом клинические исследования, изучающие уже не фундаментальную роль окислительного стресса, а клиническую эффективность конкретных антиоксидантов, не всегда демонстрируют их пользу. Поэтому авторы клинических рекомендаций, опираясь на крайне разнородную и противоречивую доказательную базу, пока не могут однозначно рекомендовать антиоксиданты для эмпирической терапии мужского бесплодия, требуя новых более качественных работ. Благо подобные работы публикуются практически каждый месяц, а наиболее значимые из них обобщаются в рамках систематических обзоров и метаанализов.

Результаты. В данной работе [7] авторы из Китая провели метаанализ, в который вошли 23 наиболее качественных рандомизированных клинических исследования эффективности антиоксидантов у бесплодных мужчин. Качественная доказательная база имела в отношении 10 субстанций: L-карнитин (ЛК), L-карнитин + Ацетил-L-карнитин (ЛК+АЛК), коэнзим-Q10 (Q10), омега-3 жирные кислоты (ОЗ), селен (Se), цинк (Zn), витамин E + витамин C (E+C), фолиевая кислота (ФК) и N-ацетилцистеин (АЦЦ). Авторы провели парный и сетевой метаанализ рандомизированных исследований (сравнение препаратов с плацебо и с другими субстанциями). Подвижность сперматозоидов значимо повышали пять препаратов: ЛК (на 8,7%), Q10 (на 4,6%), ОЗ (на 4,3%), ЛК+АЛК (на 3,8%) и Se (на 3,3%). Сетевой метаанализ показал наибольшую эффективность ЛК, за которым следовали Q10 и ЛК+АЛК.

В отношении концентрации сперматозоидов значимо лучше, чем плацебо, проявили себя 4 субстанции: ОЗ (на 10,1 млн/мл), Q10 (на 5,7 млн/мл), Se (на 3,9 млн/мл) и ЛК (на 3,7 млн/мл). По данным сетевого метаанализа, лучшие результаты также показали препараты ОЗ, за которыми следо-

вали Q10, Se и ЛК.

Морфологию значимо улучшали только три препарата: ЛК (на 3,1%), Q10 (на 1,7%) и ОЗ (на 0,5%). По данным же сетевого метаанализа можно констатировать, что в отношении морфологии сперматозоидов значимое превосходство над плацебо и другими препаратами продемонстрировал только ЛК.

Анализ. В последнее время мы видели и анализировали целый ряд подобных систематических обзоров, включая Кокрейновский обзор. Ценность данной работы в том, что здесь применён метод сетевого метаанализа, позволивший в рамках одного исследования сравнить эффективность антиоксидантов как с плацебо, так и друг с другом и составить рейтинг эффективности препаратов в отношении разных аспектов мужской фертильности. Ожидаемо, наилучшие результаты показали препараты L-карнитина, которые превосходили другие субстанции в отношении влияния на подвижность и морфологию сперматозоидов. Также неожиданно хорошие данные были получены по эффективности препаратов Омега-3-жирных кислот, которые сильнее всего повышали концентрацию сперматозоидов. Данную комбинацию (L-карнитин + Омега-3) следует считать оптимальной для эмпирической терапии идиопатического мужского бесплодия. Очевидно, что их эффекты отличаются, вероятно потому, что они влияют на разные аспекты сперматогенеза и могут взаимодополнять друг друга. Отметим также позитивные (примерно одинаковые) результаты, которые показали Коэнзим-Q10 и Селен, они также могут рассматриваться, как часть схем эмпирической терапии.

Вывод для клинической работы. L-карнитин и Омега-3-жирные кислоты показано включать в схемы эмпирической терапии мужского бесплодия.

3. Quantitative selection of single human sperm with high DNA integrity for intracytoplasmic sperm injection. Zhang Z, Dai C, Shan G, Chen X, Liu H, Abdalla K, Kuznyetsova I, Moskovstev S, Huang X, Librach C, Jarvik K, Sun Y. *Fertil Steril.* 2021;116(5):1308-1318.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Множеством последних работ было доказано, что фрагментация ДНК сперматозоидов — важный показатель, влияющий

на результаты программ ВРТ. В связи с этим существует сложная нерешённая задача: как эмбриологу выбрать для ИКСИ сперматозоиды с самым низким уровнем фрагментации ДНК. Прямого надёжного метода, позволяющего измерять ДНК-фрагментацию, сохраняя при этом пригодность сперматозоидов для ИКСИ, не существует. Поэтому эмбриолог опирается на визуальные критерии, такие как подвижность и морфологию, уровень которых коррелирует с фрагментацией ДНК. Данная задача крайне требовательна к уровню квалификации эмбриолога, в связи с чем идёт активная разработка автоматизированных систем как для выбора сперматозоидов для ИКСИ, так и для диагностического исследования эякулята. В данном исследовании [8] канадские авторы оценили эффективность компьютерного алгоритма для оценки фрагментации ДНК отдельных сперматозоидов по визуальным критериям после того, как сперматозоиды были изучены компьютерным алгоритмом их подвергли измерению ДНК-фрагментации методом ДНК-комет / Single-cell gel electrophoresis assay (COMET).

Результаты и анализ. Авторы установили, что и нормальная морфология, и прогрессивная подвижность отдельно взятого сперматозоида в равной степени ассоциированы с тем фактом, что у него окажется неповреждённая ДНК. Если связь прогрессивной подвижности с ДНК-фрагментацией ранее уже неоднократно отмечалась и не является сюрпризом, то связь нормальной морфологии с низкой фрагментацией ДНК отмечали далеко не все исследователи. Это подчёркивает полезность измерения ДНК-фрагментации в том числе у пациентов с тяжёлой тератозооспермией, особенно перед планируемыми протоколами ЭКО / ИКСИ. В целом, следует признать, что главные результаты исследования вряд ли способны повлиять на решения эмбриологов, так как они и так для ИКСИ склонны выбирать сперматозоиды с нормальной морфологией и подвижностью. Ценностью работы следует считать демонстрацию эффективности компьютерного алгоритма для отбора оптимальных сперматозоидов, а также тот факт, что при дальнейшем сравнении результаты работы компьютерного алгоритма оказались лучше, чем выбор, сделанный тремя квалифицированными эмбриологами. Это вновь приводит нас к размышлениям об

изменении отношения к компьютерному анализу эякулята. Технологии, существующие уже сейчас, не уступают (а местами и превосходят) возможности эмбриолога. Более широкое внедрение компьютерных аналитических систем позволит исключить человеческий фактор и унифицировать процедуру анализа эякулята и отбора сперматозоидов для ИКСИ.

Вывод для клинической работы. Компьютерные системы визуальной оценки качества отдельных сперматозоидов превосходят возможности эмбриолога при отборе сперматозоидов для ИКСИ.

2. Preconception antidiabetic drugs in men and birth defects in offspring: a nationwide cohort study. Wensink MJ, Lu Y, Tian L, Shaw GM, Rizzi S, Jensen TK, Mathiesen ER, Skakkebaek NE, Lindahl-Jacobsen R, Eisenberg ML. *Ann Intern Med.* 2022;175(5):665-673.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Известно, что сахарный диабет ухудшает качество спермы и, соответственно, принято считать, что бесплодным мужчинам необходимо продолжать проводимую коррекцию углеводного обмена во время попыток зачатия или подготовки к процедурам ВРТ. Метформин — один из самых часто применяемых препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа может оказывать влияние на репродуктивную систему, не связанное с углеводным обменом. Однако до сих пор его влияние не было изучено, препарат было принято считать безопасным в данном аспекте. Датские учёные провели исследование национального масштаба [9], уже вызвавшее большой резонанс в научном мире. Они изучили влияние приёма мужчиной метформина и других препаратов для лечения сахарного диабета на риск пороков развития у потомства.

Результаты. В исследовании были анализированы карты более миллиона мужчин с сахарным диабетом и их детей. Общая вероятность рождения ребёнка с врождённым пороком составила 3,3%. Приём мужчиной инсулина не повышал данный риск. Приём пациентами метформина и препаратов сульфонилмочевины значительно повышал риск пороков развития у детей — в 1,40 и 1,34 раза соответственно. При этом при сравнении этой группы (детей, зачатых на фоне приёма метформина) с их братьями

и сёстрами, зачатыми теми же самыми отцами без приёма метформина, у последних частота пороков развития не была повышена. Данные негативные эффекты не были стойкими; при отмене метформина более, чем за год до зачатия, частота пороков не превышала среднюю. Среди детей, зачатых на фоне приёма метформина, наиболее часто встречались генитальные пороки у мальчиков, частота которых возрастала в 3,4 раза.

Анализ. Речь в статье идёт о крайне часто назначаемых препаратах. Андролог, консультирующий бесплодных мужчин, встречает пациентов, принимающих метформин ежедневно и до сего дня мы считали данную терапию безопасной и необходимой для зачатия и рождения здорового ребёнка. Вышеописанные результаты были получены в рамках масштабного национального исследования, в которое вошли более миллиона человек. Они поднимают вопросы относительно безопасности метформина и требуют от нас информировать пациентов о рисках, а также совместно с эндокринологами рассмотреть возможности коррекции их лечения.

Вывод для клинической работы. Пациентов принимающих метформин и планирующих зачатие, следует дополнительно консультировать у эндокринолога, чтобы рассмотреть возможность отмены/замены препарата на время попыток зачатия.

1. Does hormonal therapy improve sperm retrieval rates in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Tharakan T, Corona G, Foran D, Salonia A, Sofikitis N, Giwercman A, Krausz C, Yap T, Jayasena CN, Minhas S. *Hum Reprod Update.* 2022;28(5):609-628.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Необструктивная азооспермия (НОА) — самый тяжёлый вариант мужского бесплодия. В большинстве случаев НОА единственный шанс пациента стать биологическим отцом — хирургическое получение сперматозоидом путём операции микро-TESE, эффективность которой не превышает 50%. Один из проблемных вопросов современной репродуктивной медицины заключается в следующем: есть ли смысл в консервативном лечении пациентов с НОА перед планируемой микро-TESE, повышает ли она вероятность обнаружить

сперматозоиды? В первую очередь речь идёт о гормональной стимуляции гонадотропинами или другими гормональными модуляторами. У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом эффективность гонадотропинов доказана и целесообразность лечения сомнений не вызывает. При исходно нормальном (или повышенном) уровне тестостерона и ФСГ данные исследований противоречивы. Интуитивно кажется, что такая терапия бессмысленна, однако она может быть обоснована с точки зрения физиологии. Смысл применения гонадотропинов состоит в повышении не циркулирующего, а интратестикулярного тестостерона (который должен быть в 40 – 180 раз выше, чем в крови). ФСГ же, вводимый извне, может работать иначе, чем собственный, вызывающий при повышенном уровне снижение чувствительности рецепторов (теория гонадотропиновой перезагрузки). Исходя из этих соображений, международный коллектив авторов выполнил систематический обзор и метаанализ работ, изучавших эффективность гормональной стимуляции перед микро-TESE [10].

Результаты и анализ. Авторы включили в обзор 22 исследования, из которых 10 вошли в метаанализ и лишь одно было рандомизированным клиническим исследованием. В метаанализ включили 10 работ, в которых использовались как гонадотропины, так и антиандрогены и ингибиторы ароматазы, что несколько снижает ценность полученных результатов.

С другой стороны, задача была повысить уровни тестостерона и ФСГ, что достигалось разными путями. В результате метаанализа было показано, что после гормональной стимуляции вероятность получения сперматозоидов повышается в 2 (1,96) раза ($p = 0,03$). При выделении отдельно пациентов с синдромом Klinefelter были аналогичные результаты: вероятность получения сперматозоидов была выше в 2 (1,9) раза ($p = 0,04$). Наиболее эффективной терапия ожидалась у больных с нормальным уровнем тестостерона и ФСГ: сперматозоиды обнаруживались в 2,13 раз чаще ($p = 0,02$). У гипергонадотропных пациентов эффективность терапии была ниже: вероятность повышалась в 1,7 раз, но отличие не было статистически значимым ($p = 0,43$). Нельзя сказать, что данные результаты стали неожиданностью. Большинство андрологов, постоянно проводящих микро-TESE и подготовку к нему, транслируют подобное видение ситуации. Однако в клинических рекомендациях до сих пор нет чёткой позиции о гормональной стимуляции перед микро-TESE у эугонадотропных и гипергонадотропных мужчин. Данное исследование добавляет уверенности врачам в принятии решений и может повлиять на следующие пересмотры клинических рекомендаций.

Вывод для клинической работы. Гормональная стимуляция перед микро-TESE эффективна у эугонадотропных пациентов с НОА, повышая в 2 раза вероятность обнаружения сперматозоидов.

Список литературы | References

1. Chiu YH, Yland JJ, Rinaudo P, Hsu J, McGrath S, Hernández-Díaz S, Hernán MA. Effectiveness and safety of intrauterine insemination vs. assisted reproductive technology: emulating a target trial using an observational database of administrative claims. *Fertil Steril*. 2022;117(5):981-991. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.02.003>
2. Gamidov S, Shatylko T, Popova A, Gasanov N, Sukhikh G. Azoospermic men with isolated elevation of folliclestimulating hormone represent a specific subpopulation of patients with poor reproductive outcomes. *Clin Exp Reprod Med*. 2022;49(1):62-69. <https://doi.org/10.5653/cerm.2021.04623>
3. Quinn MM, Ribeiro S, Juarez-Hernandez F, Simbulan RK, Jalalian L, Cedars MI, Rosen MP. Microfluidic preparation of spermatozoa for ICSI produces similar embryo quality to density-gradient centrifugation: a pragmatic, randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2022;37(7):1406-1413. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac099>
4. West R, Coomarasamy A, Frew L, Hutton R, Kirkman-Brown J, Lawlor M, Lewis S, Partanen R, Payne-Dwyer A, Román-Montañana C, Torabi F, Tsagdi S, Miller D. Sperm selection with hyaluronic acid improved live birth outcomes among older couples and was connected to sperm DNA quality, potentially affecting all treatment outcomes. *Hum Reprod*. 2022;37(6):1106-1125. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac058>
5. Ghieh F, Barbotin AL, Swierkowski-Blanchard N, Leroy C, Fortemps J, Gerault C, Hue C, Mambu Mambueni H, Jallard S, Albert M, Bailly M, Izard V, Molina-Gomes D, Marcelli F, Prasivoravong J, Serazin V, Dieudonne MN, Delcroix M, Garchon HJ, Louboutin A, Mandon-Pepin B, Ferlicot S, Vialard F. Whole-exome sequencing in patients with maturation arrest: a potential additional diagnostic tool for prevention of recurrent negative testicular sperm extraction outcomes. *Hum Reprod*. 2022;37(6):1334-1350. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac057>

6. Reschini M, Pagliardini L, Boeri L, Piazzini F, Bandini V, Fornelli G, Dolci C, Cermisoni GC, Viganò P, Somigliana E, Coccia ME, Papaleo E. COVID-19 Vaccination Does Not Affect Reproductive Health Parameters in Men. *Front Public Health*. 2022;10:839967.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.839967>
7. Li KP, Yang XS, Wu T. The Effect of Antioxidants on Sperm Quality Parameters and Pregnancy Rates for Idiopathic Male Infertility: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:810242.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.810242>
8. Zhang Z, Dai C, Shan G, Chen X, Liu H, Abdalla K, Kuznyetsova I, Moskovstev S, Huang X, Librach C, Jarvi K, Sun Y. Quantitative selection of single human sperm with high DNA integrity for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2021;116(5):1308-1318.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.016>
9. Wensink MJ, Lu Y, Tian L, Shaw GM, Rizzi S, Jensen TK, Mathiesen ER, Skakkebaek NE, Lindahl-Jacobsen R, Eisenberg ML. Preconception Antidiabetic Drugs in Men and Birth Defects in Offspring: A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2022;175(5):665-673.
<https://doi.org/10.7326/M21-4389>
10. Tharakan T, Corona G, Foran D, Salonia A, Sofikitis N, Giwerzman A, Krausz C, Yap T, Jayasena CN, Minhas S. Does hormonal therapy improve sperm retrieval rates in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2022;28(5):609-628.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmac016>

Сведения об авторе | Information about the author

Дмитрий Сергеевич Рогозин — кандидат медицинских наук; доцент кафедры общей и детской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
г. Челябинск, Россия

Dmitriy S. Rogozin — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof., Dept. of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University
Chelyabinsk, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6199-2141>
rogozin.dmi@gmail.com