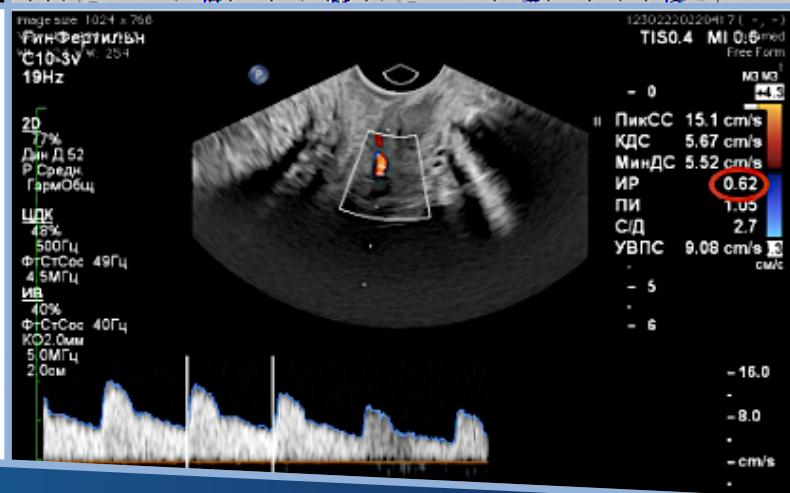
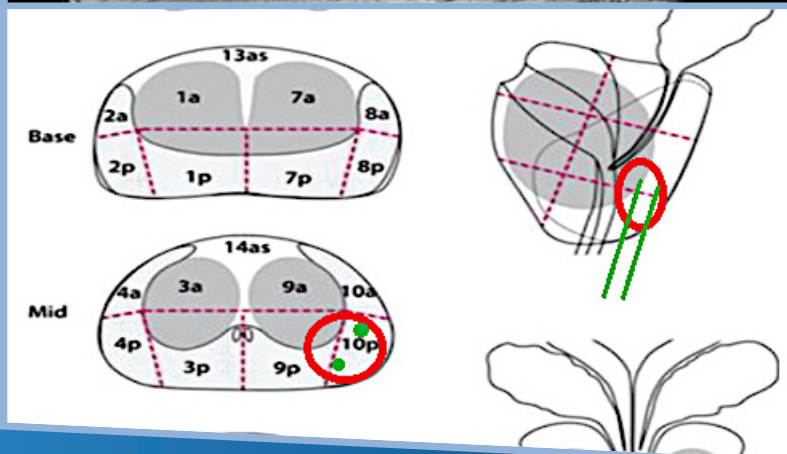
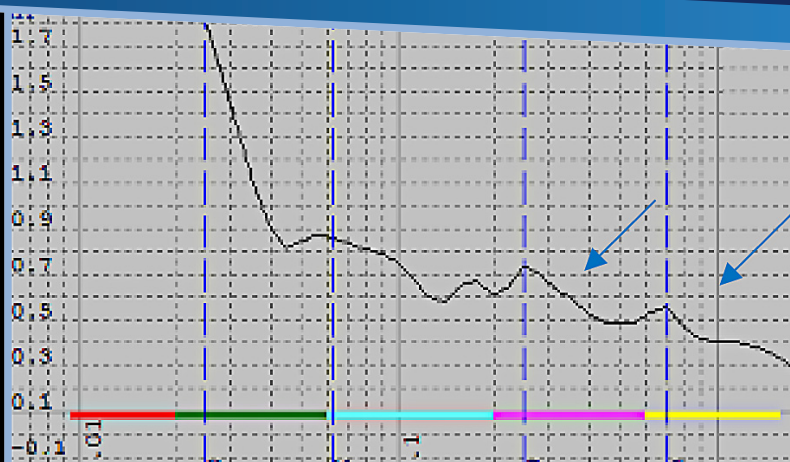
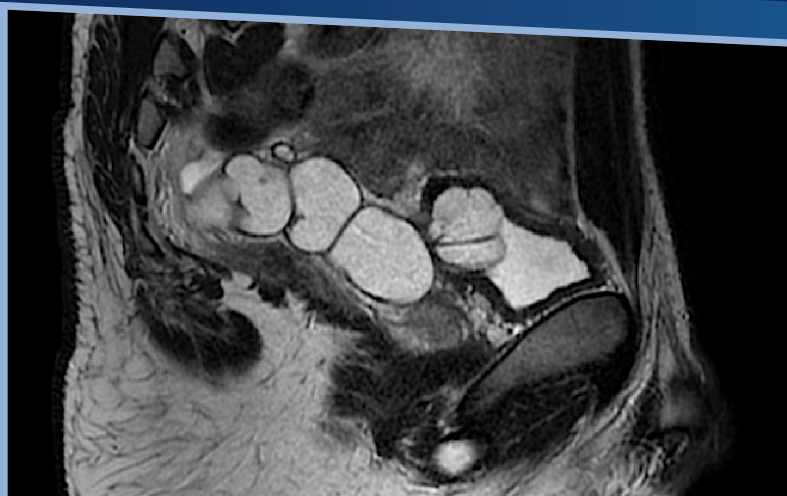


ВЕСТНИК УРОЛОГИИ

UROLOGY HERALD

ВЫПУСК 3 | ТОМ 11 | СЕНТЯБРЬ 2023
ISSUE 3 | VOL. 11 | SEPTEMBER 2023



Таргетное исследование
свежзамороженных срезов
для определения статуса
хирургического края при
выполнении радикальной
простатэктомии

Особенности кровоснабжения
тканей уретры у женщин
с первичным уретральным
болевым синдромом

Изменения концентрации
остеопротегерина в сыворотке
крови при рецидивирующем
уролитиазе

*Target urgent study of fresh frozen
sections to define the surgical margin
status during radical prostatectomy*

*Features of blood supply of urethral
tissues in women with primary
urethral pain syndrome*

*Changes of serum osteoprotegerin
level in recurrent urolithiasis*



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

Дизайн и вёрстка

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

Технические редакторы

Богданова Д.П., Соколова А.В.

История издания

Журнал выпускается с мая 2013

Периодичность

Ежеквартальная (4 выпуска в год)

Тип доступа

Platinum Open Access

Форма распространения

Сетевая

Лицензия

Creative Commons Attribution 4.0 License

Дата выхода

26 сентября 2023

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

В.П. Глухов
к.м.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)

ПЕРВЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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.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. (Сиракузы, США)
А.В. Шуляк, д.м.н., проф. (Киев, Украина)
Л. Эльтерман, док. мед., проф.-ассист. (Чикаго, США)



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

Журнал 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. № ФС77-53256 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

Design & Layout

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

Technical editors

Dina P. Bogdanova, Anastasia V. Sokolova

Publication history

The journal has been published since May 2013

Publication frequency

Quarterly (4 issues per year)

Access type

Platinum Open Access

Distribution form

Online

License

Creative Commons Attribution 4.0 License

Release date

September 26, 2023

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

2023 VOL. 11 NO. 3



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

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

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

CHIEF EDITOR

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

FIRST DEPUTY 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. Djjinovich, 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)
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»

РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ

- М.И. Коган*
Комментарии к новым поправкам (2023) в рекомендации Американской урологической ассоциации по стриктурной болезни уретры 5
- М.И. Коган, С.Н. Иванов*
«Поймай меня, если сможешь». ChatGPT сегодня: искусственный интеллект, способный написать для нас научную статью или это игра в имитацию? 10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Ф.А. Акилов, Ш.Т. Мухтаров, А.Б. Шомаруфов, Ш.А. Аббосов, Ш.Ш. Шавахабов, Д.Х. Мирхамидов, Ш.И. Гиясов, С.С. Касимов, О.О. Абдукаримов*
Оценка параметров эякулята после микрохирургической варикоцелэктомии у мужчин из бесплодных пар 16
- Н.К. Гаджиев, Д.С. Горелов, А.А. Мищенко, В.П. Бритов, Р.Р. Харчилава, Э.Ф. Шарафудинов, С.Б. Петров, Д.Д. Шкарупа*
Сравнительная оценка использования тренажёров для отработки навыков пункции полостной системы почки под рентгенологическим контролем 23
- С.В. Котов, А.А. Неменов, Р.А. Перов, Н.М. Соколов*
Гендерные различия и их влияние на эффективность уретероскопических вмешательств 35
- С.В. Котов, И.Ш. Бядретдинов, Р.И. Гуспанов, С.А. Пульбере, А.Г. Юсуфов*
Таргетное исследование свежемороженых срезов для определения статуса хирургического края при выполнении радикальной простатэктомии 44
- А.С. Куяров, Е.Б. Киселева, Л.А. Матвеев, В.В. Дуденкова, О.С. Стрельцова*
Особенности кровоснабжения тканей уретры у женщин с первичным уретральным болевым синдромом 54
- Е.В. Помешкин, С.В. Попов, И.Н. Орлов, А.И. Брагин-Мальцев, С.А. Помешкина, О.Л. Барбараш*
Ишемическая болезнь сердца и течение рака предстательной железы при его первичной верификации 68
- А.В. Савилов, М. Джайн, А.С. Тивтикян, М.Е. Коцепуга, Д.М. Анохин, Л.М. Самоходская, Д.А. Охоботов, С.П. Шершнев, А.А. Камалов*
Изменения концентрации остеопротегерина в сыворотке крови при рецидивирующем уролитиазе 77

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- А.А. Андросов, Л.Л. Чувалов, М.С. Тараткин, Д.О. Королев, Ю.П. Горобец, Л.М. Рапопорт, Д. В. Еникеев, Д.Г. Цариченко, М.Э. Еникеев*
Физиотерапевтические подходы к лечению эректильной дисфункции: общие принципы и оценка эффективности применяемых систем 87
- З.М. Ахохов, Р.С. Исмаилов, М.И. Коган*
Роль микроРНК в качестве молекулярно-биологических маркеров дифференциации доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы 98
- С.В. Котов, А.Л. Хачатрян, Ш.М. Саргсян*
Молекулярно-генетические подтипы рака мочевого пузыря 108
- Ю.Л. Набока, Е.М. Котиева, В.М. Котиева, М.И. Коган*
Микробиота / микробиом кожи полового члена у здоровых мужчин и при некоторых заболеваниях 118
- Р.В. Салюков, А.Н. Ригер, М.В. Фролова, Г.Е. Иванова*
Комплаентность к периодической катетеризации мочевого пузыря у пациентов после позвоночно-спинномозговой травмы 131
- Е.Ю. Тимофеева, К.Р. Азильгареева, А.О. Морозов, М.С. Тараткин, Д.В. Еникеев*
Использование искусственного интеллекта в диагностике, лечении и наблюдении за пациентами с раком почки 142

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Д.А. Добросердов, М.П. Кучинский, Н.А. Филатова, Л.Т. Нальгиева*
Синдром Zinner: случай диагностики редкой патологии 149
- С.В. Котов, Р.И. Гуспанов, А.К. Журавлева*
Миграция клипсы после минимально-инвазивных хирургических вмешательств 156
- С.В. Попов, И.Н. Орлов, Т.М. Топузов, Е.А. Гринь, И.С. Пазин, М.А. Котлов, А.Р. Орлов, Н.И. Дуб, Р.Р. Тюменев*
Ущемление корня полового члена и мошонки металлическим кольцом с образованием пролежня: клинический случай 162

EDITORIALS

<i>M.I. Kogan</i> Novel Urethral Stricture Disease Guideline Amendment (2023) by the American Urological Association: expert comments	5
<i>M.I. Kogan, S.N. Ivanov</i> "Catch Me If You Can". ChatGPT today: artificial intelligence able to write a scientific paper for us or is it a game of imitation?	10

ORIGINAL ARTICLES

<i>F.A. Akilov, Sh.T. Mukhtarov, A.B. Shomarufov, Sh.A. Abbosov, Sh.Sh. Shavakhabov, D.Kh. Mirkhamidov, Sh.I. Giyasov, S.S. Kasimov, O.O. Abdukarimov</i> Assessment of semen parameters after microsurgical varicocelelectomy in men from infertile couples	16
<i>N.K. Gadzhiev, D.S. Gorelov, A.A. Mishchenko, V.P. Britov, R.R. Kharchilava, E.F. Sharafutdinov, S.B. Petrov, D.D. Shkarupa</i> Comparative evaluation of simulators for practising fluoroscopy-guided renal pelvic puncture	23
<i>S.V. Kotov, A.A. Nemenov, R.A. Perov, N.M. Sokolov</i> Gender-related differences and its effects on ureteroscopy success	35
<i>S.V. Kotov, I.Sh. Byadretidinov, R.I. Guspanov, S.A. Pulbere, A.G. Yusufov</i> Target urgent study of fresh frozen sections to define the surgical margin status during radical prostatectomy	44
<i>A.S. Kuyarov, E.B. Kiseleva, L.A. Matveyev, M.A. Molvi, V.V. Dudenkova, O.S. Streltsova</i> Features of blood supply of urethral tissues in women with primary urethral pain syndrome	54
<i>E.V. Pomeskin, S.V. Popov, I.N. Orlov, A.I. Bragin-Maltsev, S.A. Pomeskina, O.L. Barbarash</i> Coronary heart disease and the course of newly detected prostate cancer	68
<i>A.V. Savilov, M. Jain, A.S. Tivtikyan, M.E. Kotsepuga, D.M. Anokhin, L.M. Samokhodskaya, D.A. Okhobotov, S.P. Shershnev, A.A. Kamalov</i> Changes of serum osteoprotegerin level in recurrent urolithiasis	77

REVIEW ARTICLES

<i>A.A. Androsov, L.L. Chuvalov, M.S. Taratkin, D.O. Korolev, Y.P. Gorobets, L.M. Rapoport, D.V. Enikeev, D.G. Tsarichenko, M.E. Enikeev</i> Physiotherapeutic approaches for the erectile dysfunction management: basic principles and an efficacy evaluation of the current technologies	87
<i>Z.M. Akhokhov, R.S. Ismailov, M.I. Kogan</i> MicroRNAs as molecular biological markers of benign hyperplasia and prostate cancer differentiation	98
<i>S.V. Kotov, A.L. Khachatryan, Sh.M. Sargsyan</i> Molecular genetic subtypes of bladder cancer	108
<i>Y.L. Naboka, E.M. Kotieva, V.M. Kotieva, M.I. Kogan</i> Penile skin microbiota / microbiome in healthy men and some diseases	118
<i>R.V. Salyukov, A.N. Riger, M.V. Frolova, G.E. Ivanova</i> Compliance of patients to clean intermittent self-catheterization after spinal cord injury	131
<i>E.Yu. Timofeeva, K.R. Azilgareeva, A.O. Morozov, M.S. Taratkin, D.V. Enikeev</i> Use of artificial intelligence in the diagnosis, treatment and surveillance of patients with kidney cancer	142

CLINICAL CASES

<i>D.A. Dobroserdov, M.P. Kuchinskii, N.A. Filatova, L.T. Nalgieva</i> Zinner's syndrome: clinical case of a rare pathology	149
<i>S.V. Kotov, R.I. Guspanov, A.K. Zhuravleva</i> Clip migration after minimally-invasive surgical procedures	156
<i>S.V. Popov, I.N. Orlov, T.M. Topuzov, E.A. Grin, I.S. Pazin, M.A. Kotlov, A.R. Orlov, N.I. Dub, R.R. Tumenev</i> Penile and scrotum entrapment by a metal ring with pressure sore formation: a clinical case report	162



Комментарии к новым поправкам (2023) в рекомендации Американской урологической ассоциации по стриктурной болезни уретры

© Михаил И. Коган

Ростовский государственный медицинский университет [Ростов-на-Дону, Россия]

Аннотация

В статье представлены в кратком изложении новые поправки в гайдлайн Американской урологической ассоциации по стриктурной болезни уретры (2023) и комментарии к ним. Высказывается авторский взгляд на ряд положений проблемы, основанный на опыте лечения более 10 000 пациентов со стриктурами уретры.

Ключевые слова: стриктура уретры; хирургическое лечение; уретропластика

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

✉ **Корреспондирующий автор:** Михаил Иосифович Коган; dept_kogan@mail.ru

Поступила в редакцию: 07.07.2023. **Принята к публикации:** 08.08.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Коган М.И. Комментарии к новым поправкам в рекомендации Американской урологической ассоциации по стриктурной болезни уретры. *Вестник урологии*. 2023;11(3):5-9. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-5-9.

Novel Urethral Stricture Disease Guideline Amendment (2023) by the American Urological Association: editorial comments

© Mikhail I. Kogan

Rostov State Medical University [Rostov-on-Don, Russian Federation]

Abstract

This article summarises the new amendments to the American Urological Association guidelines on Urethral Stricture Disease (2023) and comments thereon. The author presents a view on a few issues based on the experience of management more than 10,000 patients with urethral strictures.

Funding. The study had no sponsorship. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

✉ **Corresponding author:** Mikhail I. Kogan; dept_kogan@mail.ru

Received: 07/07/2023. **Accepted:** 08/08/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Kogan M.I. Novel Urethral Stricture Disease Guideline Amendment (2023) by the American Urological Association: expert comments. *Urology Herald*. 2023;11(3):5-9. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-5-9.

1 июля 2023 года в *J. Urol* (США) опубликованы дополнения (поправки) в гайдлайн Американской урологической ассоциации по стриктурной болезни уретры [1]. Дополнения основаны на систематическом обзоре литературы с использованием баз данных Pubmed, Embase и Cochrane с декабря 2015 года по октябрь 2022 года.

В настоящей публикации хотел бы обратить внимание на некоторые основные положения поправок к гайдлайну.

• Внимание клиницистов обращается на необходимость подозревать стриктуру уретры (СУ) в случаях слабой струи мочи, ощущения неполного опорожнения, дизурии, разбрызгивания струи мочи, появления и / или нарастания остаточной мочи, инфекции мочевых путей у мужчин. При таких подозрениях после сбора анамнеза и физического осмотра рекомендуется выполнить анализ мочи, урофлоуметрию и ультразвуковую (УЗ) оценку остаточной мочи. А при снижении Q max и остаточной моче

показано выполнение уретроцистоскопии, ретроградной уретрографии, микционной цистоуретрографии или УЗ уретрографии. Именно эндоскопия и / или рентгеновизуализация уретры позволяют подтвердить диагноз СУ, оценить её тяжесть и определить выбор лечебной процедуры.

Мой комментарий: в последние пару десятилетий выросла значимость эндоскопии в диагностике СУ. Исследование позволяет определить точнее не только границы сужения, но и состояние уретры: наличие воспаления слизистой и его тяжесть, эластичность стенок уретры за пределами рентгенологически видимой стриктуры. Наличие цистостомического свища даёт возможность гибкой антеградной уретроцистоскопии. В целом, эндоскопия и уретрография дополняют друг друга в информации о состоянии уретры.

Следует владеть и УЗ диагностикой уретры (серая шкала и Доплер) для уточнения границ спонгиоза при воспалительных СУ.

Важно определить не только локализацию и длину сужения, но и его степень, то есть величину просвета и жёсткость стенок. Просвет может быть узок (2 – 3 мм), но стенки могут быть растяжимы, иными словами, сохранять некоторую эластичность. И напротив, при таком просвете стенки могут быть крайне жёсткими.

Так или иначе, длина, локализация, качество стенок стриктуры, степень сужения влияют на выбор подхода к лечению (малоинвазивная терапия или открытая хирургия и выбор техники операции). В целом, такая оценка параметров стриктуры даёт возможность пациенту и урологу совместно принять решение о варианте лечения [2].

- При выборе плановой открытой хирургии следует отказаться от постоянного катетера или периодической катетеризации и установить надлобковый цистостомический дренаж. Уретральный «покой» в течение 4 – 6 недель способствует регрессии воспаления в уретре и стабилизации стриктуры, после чего целесообразно провести эндоскопию и / или рентгенографию уретры и окончательно выбрать технику лечения.

Мой комментарий: выбор срока дериивации мочи может быть и более 6 недель, что зависит от генеза стриктуры и тяжести

изначальных воспалительных изменений уретры, которые потребовали противовоспалительного лечения, а также от тяжести воспалительных изменений со стороны простаты и мочевого пузыря, которые также следует иметь в виду, с точки зрения их коррекции перед уретропластикой. С другой стороны, не следует избыточно пролонгировать цистостомию, то есть более трёх месяцев, если подготовка к хирургии проведена. Цистостомию можно и не выполнять перед уретропластикой, если нет опасности острой задержки мочи, серьёзного остатка мочи, инфекции мочевых путей.

- Исключительно для короткой бульбарной стриктуры длиной до 1 – 2 см могут быть предложены для начального лечения бужирование уретры либо внутренняя оптическая уретротомия (ВОУТ). Долгосрочные результаты их применения подобны. Альтернативой такому изначальному лечению является непересекающая замещающая уретропластика.

- Бужирование или ВОУТ являются взаимозаменяемыми методами начального лечения. Доказательства о полезности введения фармпрепаратов в СУ во время ВОУТ с целью снижения риска рецидива являются ограниченными.

- После бужирования или ВОУТ уретральный катетер не рекомендуется использовать > 3 суток.

- Пациентам в дальнейшем можно рекомендовать самокатетеризацию для поддержания просвета уретры на протяжении более 4-х месяцев, что снижает риск рецидивов.

- При рецидиве стриктуры после бужирования или ВОУТ повторная такая же процедура несёт риск рецидива > 80%, при этом стриктура становится более длинной и жёсткой. Тем не менее, имеются пациенты, которые не могут подвергнуться уретропластике или не хотят её, то в таком случае повторение ВОУТ или самокатетеризация могут рассматриваться как паллиативное лечение.

Мой комментарий: бужирование уретры следует рассматривать не как однократный акт, а как регулярную дилатацию с постепенно увеличивающимися размерами бужей и интервалами времени между сеансами дилатации. Сама процедура должна носить безболезненный и бескровный характер

с использованием местных анестетиков.

После БОУТ необходимо регулярное бужирование, интервалы времени между которыми поначалу составляют 2 – 4 дня, а затем через 2 – 3 недели их можно увеличивать. Безопасный процесс бужирования обычно длится 1,5 – 2 – 3 месяца и затем продолжается самокатетеризация пару раз в неделю.

БОУТ не есть изначально радикальное лечение, но она может быть применена в селективных случаях, изложенных выше. Поэтому пациент должен быть осведомлён о рисках рецидива [3].

- Первоначальное лечение меатостеноза уретры может быть произведено путём дилатации или меатотомии. При lichen sclerosis меатотомия имеет расширенный характер с успешностью до 87%. Однако при рецидиве стеноза меатуса или ладьевидной ямки хирурги должны предложить одноэтапную уретропластику, а при lichen sclerosis показано использование трансплантата слизистой оболочки полости рта.

Мой комментарий: область меатуса и ладьевидной ямки для реконструкции стеноза являются сложной эстетической пластикой. Меатотомия искажает внешний вид органа, поэтому особенно важно мнение пациента относительно её выбора для хирургии.

- Стриктуры пенильной уретры подлежат исключительно уретропластике с помощью кожно-фасциальных лоскутов полового члена или трансплантатов слизистой ротовой полости с одинаковыми результатами успеха. Выбор БОУТ здесь нецелесообразен.

- Длинные (≥ 2 см) бульбарные стриктуры также подлежат уретропластике в качестве начального лечения с частотой успеха $> 80\%$. Пластика может носить аугментационный или заместительный характер. Многосегментарные длинные стриктуры реконструируют одно- или многоэтапно с использованием кожных лоскутов полового члена или трансплантатов слизистой рта только в авторитетных крупных центрах реконструктивной урологии.

- Эндоскопическое лечение таких случаев может дать лишь временное облегчение обструкции.

- Больному можно предложить промежностную уретростомию в качестве альтер-

нативы уретропластике при высоких рисках неудачи реконструкции уретры, отказе больного от многоэтапной пластики, серьёзной коморбидности, высоких анестезиологических рисках, тяжёлом и обширном лихен склерозе.

- Слизистая ротовой полости должна быть первой линией выбора при уретропластике, при этом слизистая щеки или языка эквивалентны в качестве пластического материала. Слизистая щеки даёт большую площадь трансплантата, а слизистая с нижней поверхности языка более тонкая и предпочтительна при процедурах на дистальной уретре и меатусе.

- Аллотрансплантаты, ксентрансплантаты или синтетические материалы могут использоваться при заместительной уретропластике только в рамках экспериментальных протоколов.

- Тубулярные трансплантаты и волосистая кожа не должны применяться для одноэтапной уретропластики.

Мой комментарий: кожно-фасциальные лоскуты до настоящего времени сохраняют важное место в аугментационной уретропластике. Кожа полового члена и промежности, лишённые волосяного покрова, являются отличным пластическим материалом для восстановления уретры по технике Orandi или McAninch, сравнимым по своей эффективности со слизистой рта. И если последняя даёт наилучшие результаты при дорсальной уретропластике, то кожный лоскут — при вентральной.

Длинные стриктуры пенильной уретры более легки для уретропластики и имеют большую эффективность излечения, чем длинные бульбарные стриктуры. Многочисленные стриктуры нуждаются в выборе решения о первичном восстановлении проксимальной или дистальной стриктуры. Редко возможно одномоментное восстановление. Пануретральные стриктуры всегда лучше восстанавливать в 2 – 3 этапа. Перед выполнением последующего этапа всегда необходимо убедиться в полной эффективности предыдущего. При отсутствии такового показана коррекция осложнений предыдущего этапа. Перинеальная уретростомия в 20% случаев осложняется стенозом стомы [4, 5].

Успешная многоэтапная уретропластика и промежностная уретростомия дают сравнимое качество жизни при оценке функции

мочеиспускания. Естественно, их влияние на сексуальность пациента различается кардинально [6, 7].

- С целью диагностики дистракционных СУ следует применять ретроградную уретрографию, микционную цистоуретрографию, ретроградную и антеградную эндоскопию для оценки границ стриктуры (облитерации), то есть длины дефекта, степени смещения уретры и шейки мочевого пузыря по отношению к симфизу. КТ или МРТ малого таза также полезны для определения анатомических характеристик поврежденной уретры.

- Эндоскопические процедуры не показаны для отсроченного хирургического лечения травматической стриктуры, а только уретропластики с целью формирования анастомоза через перинеальный доступ. При этом можно использовать с целью уменьшения натяжения мобилизацию бульбарной уретры и разделение ножек кавернозных тел. Редко могут быть полезны трансабдоминальный или транслобковый доступы. Рекомендуются направлять пациентов в специализированные урологические центры.

Мой комментарий: реконструкцию уретры при переломе костей таза следует планировать после стабилизации костных повреждений. Поэтому сроки реконструкции уретры зависят от множества факторов пациента, оптимальное время не установлено, но возможности уретральной операции находятся в диапазоне от 6 недель до 4 лет. Обычно это происходит между тремя

и шестью месяцами после травмы, когда разрешаются ортопедические проблемы пациента, позволяющие ему принять литотомическое положение для хирургии [8].

- Особенностью хирургии СУ из-за лихен склероза является отказ от использования кожи полового члена для реконструкции уретры, с этой целью предлагается применять слизистую ротовой полости. При подозрении на лихен склероз кожи препуция показана её биопсия и лечение для профилактики меатостеноза и СУ.

Мой комментарий: уретропластики при лихен имеют меньшую эффективность чем при воспалительные и ятрогенные длинные стриктуры ввиду более высокого риска осложнений хирургии.

- Пациенты со СУ подлежат наблюдению для выявления симптоматического рецидива после бужирования, ВОУТ и уретропластики, используя для этого уретроцистоскопию, УЗИ уретры или ретроградную уретрографию.

Мой комментарий: наблюдение за больными после любого лечения должно включать прежде всего самоконтроль больного за струей мочи и урофлоуметрию. Стриктуры рецидивируют, как правило в течение ближайших 2 – 3 месяцев после завершения лечения, но симптомными они могут стать и через 3 месяца, и через год, и через 5 лет или никогда. Поэтому неинвазивный мониторинг обязателен как пациентам, так и урологам.

Список литературы | References

1. Wessells H, Morey A, Souter L, Rahimi L, Vanni A. Urethral Stricture Disease Guideline Amendment (2023). J Urol. 2023;210(1):64-71. DOI: 10.1097/JU.0000000000003482
2. Коган М.И., Красулин В.В., Глухов В.П., Митусов В.В., Домбровский В.И., Ильяш А.В. Визуализация обструкций мочеиспускательного канала у мужчин. Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ; 2017. ISBN 978-5-7453-0527-6 Kogan M.I., Krasulin V.V., Gluhov V.P., Mitusov V.V., Dombrovskij V.I., Ilyash A.V. Vizualizaciya obstrukcij mocheispuskatel'nogo kanala u muzhchin. Rostov-na-Donu: Izd-vo RostGMU; 2017. (In Russian). ISBN 978-5-7453-0527-6
3. Коган М.И., Митусов В.В., Красулин В.В., Шангичев А.В., Глухов В.П., Аметов Р.Э., Митусова Е.В. Внутренняя оптическая уретротомия при стриктурной болезни уретры усложняет последующую реконструктивную операцию. Урология. 2012;(30):27-30. Kogan M.I., Mitusov V.V., Krasulin V.V., Shangichev A.V., Glukhov V.P., Ametov R.E., Mitusova E.V. Internal optic urethrotomy in urethral strictures complicates subsequent reconstructive surgery. Urologia. 2012;(30):27-30. (In Russian). eLIBRARY ID: 18065089; EDN: PFIHBD
4. Коган М.И., Глухов В.П., Ильяш А.В. Промежностная и пенильная уретростомии: хирургический результат и оценка рисков осложнений. Урология. 2021;(6):5-13. Kogan M.I., Glukhov V.V., Ilyash A.V. Perineal and penile urethrostomy: surgical outcome and risk assessment of complications. Urologia. 2021;(6):5-13. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2021.6.5-13
5. Глухов В.П., Ильяш А.В., Митусов В.В., Сизякин Д.В., Коган М.И. Роль перинеальной уретростомии в лечении пациентов со стриктурами спонгиозной уретры.

- Вестник урологии. 2022;10(2):87-98.
Glukhov V.P., Ilyash A.V., Mitusov V.V., Sizyakin D.V., Kogan M.I. Treatment of patients with anterior urethral strictures: the role of perineal urethrostomy. Urology Herald. 2022;10(2):87-98. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-2-87-98
6. Глухов В.П., Ильяш 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. 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 urethroplasty for anterior urethral strictures: objective parameters of long-term efficacy and patient-reported outcomes. Urology Herald. 2022;10(4):21-31. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-21-31
7. Коган М.И., Глухов В.П., Ильяш А.В., Бугаенко В.А., Митусов В.В., Сизякин Д.В. Многоэтапные операции при стриктурах передней уретры: оценка сексуальной функции. Экспериментальная и клиническая урология. 2022;15(4):96-101. Kogan M.I., Glukhov V.P., Ilyash A.V., Bugaenko V.A., Mitusov V.V., Sizyakin D.V. Multi-stage operations for anterior urethral strictures: evaluation of sexual function. Experimental and Clinical Urology. 2022;15(4):96-101. (In Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-4-96-101
8. Глухов В.П., Ильяш А.В., Митусов В.В., Кубасов Д.О., Пилиева А.В., Хоронько Ю.В., Коган М.И. Особенности лечения и профилактики рецидивов стриктур уретры, сопряженных с переломом тазового кольца и металлоостеосинтезом. Вестник урологии. 2021;9(2):25-33. Glukhov V.P., Ilyash A.V., Mitusov V.V., Kubasov D.O., Pilieva A.V., Khoronko Yu.V., Kogan M.I. Relapses of urethral strictures associated with a pelvic ring fracture and osteosynthesis: the features of treatment and prevention. Urology Herald. 2021;9(2):25-33. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-2-25-33

Сведения об авторе

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

Information about the author

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



«Поймай меня, если сможешь». ChatGPT сегодня: искусственный интеллект, способный написать для нас научную статью или это игра в имитацию?

© Михаил И. Коган, Сергей Н. Иванов

Ростовский государственный медицинский университет [Ростов-на-Дону, Россия]

Аннотация

Перспективы применения искусственного интеллекта (ИИ) сегодня являются одной из наиболее обсуждаемых тем в медицине. Сама возможность в ближайшем будущем иметь под рукой всезнающего виртуального помощника кажется невероятно заманчивой, поэтому представляется вполне естественным видеть многочисленные отчёты о применении каждой вновь появляющейся передовой нейросетевой технологии в различных областях медицины и биотехнологий. Безусловно, наибольший общественный резонанс за последнее время вызывало появление ChatGPT, потому как лежащий в его основе новый алгоритм обработки естественного языка позволил вывести общение человека и машины на совершенно новый уровень. Конечно, несмотря на бесчисленные преимущества использования ИИ, использование ChatGPT и других инструментов ИИ в медицине вызывает множество этических и юридических вопросов. Однако стоит вспомнить историю появления любой другой прорывной технологии, чтобы принять существующую полемику как неотъемлемую часть прогресса. Желание человека облегчить свой труд и переложить часть нагрузки на вычислительную машину всегда заставляет его делать шаг вперёд в развитии технологий, которые в итоге не позволяют человеку трудиться меньше, а заставляют его работать по-новому.

Ключевые слова: ChatGPT; искусственный интеллект; ИИ; урология

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ **Корреспондирующий автор:** Михаил Иосифович Коган; dept_kogan@mail.ru

Поступила в редакцию: 11.05.2023. **Принята к публикации:** 11.07.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Коган М.И., Иванов С.Н. «Поймай меня, если сможешь». ChatGPT сегодня: искусственный интеллект, способный написать для нас научную статью или это игра в имитацию? *Вестник урологии*. 2023;11(3):10-15. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-10-15.

"Catch Me If You Can". ChatGPT today: artificial intelligence able to write a scientific paper for us or is it a game of imitation?

© Mikhail I. Kogan, Sergey N. Ivanov

Rostov State Medical University [Rostov-on-Don, Russian Federation]

Abstract

The prospects for the use of artificial intelligence (AI) are one of the most discussed topics in medicine today. The very possibility of having an omniscient virtual assistant at hand soon seems incredibly tempting, so it seems quite normally to see numerous reports on the application of each newly emerging advanced neural network technology in various fields of medicine and biotechnology. Of course, the emergence of ChatGPT caused the greatest public outcry in recent times, because the new natural language processing algorithm underlying it has allowed human to bring communication between man and machine to a whole new level. Of course, despite the myriad benefits of using AI, the use of ChatGPT and other AI tools in medicine raises many ethical and legal questions. However, it is worth remembering the history of the emergence of any other breakthrough technology to accept the existing controversy as an integral part of progress. The desire of a person to make his work easier and shift part of the work onto a computer always makes him take a step forward in the development of technologies, which, in the end, do not allow a person to work less, but make him work in a new way.

Keywords: ChatGPT; artificial intelligence; AI; urology

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

✉ **Corresponding author:** Mikhail I. Kogan; dept_kogan@mail.ru

Received: 05/11/2023. **Accepted:** 07/11/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Kogan M.I., Ivanov S.N. "Catch Me If You Can". ChatGPT today: artificial intelligence able to write a scientific paper for us or is it a game of imitation? *Urology Herald*. 2023;11(3):10-15. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-10-15.

Истоки разработки искусственного разума. Искусственный интеллект в медицине

Концепция использования компьютеров для имитации разумного поведения и критического мышления была впервые описана Аланом Тьюрингом в 1950 году [1]. В книге «Вычислительные машины и разум» он привёл тест, названный впоследствии в честь автора, позволяющий определить, способен ли компьютер к человеческому мышлению. Имена западных основоположников искусственного интеллекта (ИИ) — А. Тьюринга, М. Мински, Д. Маккарти — широко известны. История развития машинного интеллекта в СССР, безусловно, не могла быть широко освещена в мировой литературе, однако некоторые из ярких достижений наших соотечественников — Д. Поспелова, В. Глушкова, А. Ершова, А. Кронрода, стоявших у истоков технологий искусственного разума, — не могли оставить равнодушными научное сообщество и авторитетные издания [2 – 5]. С тех пор, как была предпринята попытка научить компьютер играть в шахматы, главным полигоном для испытания интеллектуального превосходства программных алгоритмов стала шахматная доска. В этом направлении параллельно работали две ведущие на тот момент команды разработчиков — из США и СССР. Детищем первых стал разработанный в Массачусетском технологическом институте Д. Маккарти и его студентами алгоритм «A Chess Playing Program for the IBM 7090 Computer», а в СССР работала группа А. Кронрода из национального исследовательского центра «Курчатовский институт», плодом работы которой стала программа, названная в честь богини шахмат — Каисса. Каисса первая в мире получила титул «чемпион мира по компьютерным шахматам» в 1974 году в Стокгольме [6].

Заря эры применения искусственного интеллекта в медицине восходит к 1970-м годам, но только в XXI веке технологии машинного обучения набрали обороты. В начале ИИ использовался как вспомогательный инструмент в системах, призванных помочь

врачу в диагностике заболеваний и формировании рекомендаций по лечению. С развитием вычислительной мощности и алгоритмов машинного обучения ИИ стал более сложным и сегодня способен анализировать большие объёмы медицинских данных в короткие сроки и обучаться на их основе, совершенствуясь с каждым новым вычислением. На сегодняшний день применение ИИ в диагностике заболеваний, при выборе тактики лечения в стандартных ситуациях не уступает человеку и даже в некоторых случаях превосходит его ввиду большей скорости и отсутствия «человеческого» фактора, будь то влияние стресса или переутомления. Однако внедрение ИИ в медицину все ещё находится на ранней стадии, необходимы дополнительные исследования для обеспечения его эффективности и безопасности [7].

Открытие 2022 года — ChatGPT. Чем появление очередного чат-бота с искусственным интеллектом смогло привлечь внимание столь обширной аудитории?

Важнейшей составляющей человеческого мышления, безусловно, является сфера социального общения и тесно связанная с ним сложная система естественного языка. Эта сфера живого интеллекта признаётся одной из самых сложных для искусственного разума. Технологии обработки естественного языка (ОЕЯ) зародились в тех же 1950-х годах на стыке искусственного интеллекта и лингвистики. В итоге системы ОЕЯ должны извлекать смысл («семантику») из текста: отношения между текстовыми единицами — частями речи, такими как существительные, глаголы и прилагательные, — с чётким определением смыслового содержания высказывания вне зависимости от используемых лексических и грамматических форм, правильности и уместности их применения [8]. Решение этой задачи стало возможным только в текущие годы, когда мы стали способны подбирать «обучающий» материал для нейросетевого обучения в масштабах, приближённых к тем, которые требуются живому человеку

для формирования естественного языка в процессе онтогенеза.

ChatGPT ("OpenAI", San Francisco, CA, USA) — чат-бот с искусственным интеллектом, выпущенный в ноябре 2022 года [9]. Его аудитория достигла 100 миллионов пользователей всего за два месяца. Билл Гейтс считает, что ChatGPT изменит мир так же заметно, как это сделало появление персональных компьютеров и всемирной паутины. По сути, при вводе запроса ChatGPT автоматически генерирует ответ, основанный на тысячах интернет-источников, что позволяет говорить о нем как минимум, как о Google будущего. ChatGPT основан на последних достижениях в области обработки естественного языка, которые позволили модели генерировать очень точные и согласованные ответы на широкий спектр запросов. Одной из ключевых особенностей, которая делает ChatGPT выдающимся достижением современности, является его способность обрабатывать и понимать входные данные на естественном языке и генерировать ответы подобно тому, как это делает человек. Кроме того, ChatGPT использует передовые методы глубокого нейросетевого обучения, чтобы учиться на больших наборах данных и генерировать высокоточные и релевантные ответы. Эти технологии сделали ChatGPT одной из самых передовых моделей ИИ для обработки естественного языка и открыли новые возможности для его применения в самых разных областях, включая медицину. Так, некоторые авторы считают, что ИИ обладает потенциалом, чтобы произвести революцию в здравоохранении за счёт повышения скорости и качества диагностики заболеваний, выявления медицинских ошибок и снижения временных затрат на работу с литературой [10, 11]. Приведём лишь несколько фактов: согласно отчётам, ChatGPT смог верно ответить примерно на 66% вопросов при прохождении базового тестирования по реанимационным мероприятиям и порядка 72% — при прохождении расширенного тестирования по сердечно-сосудистой реанимации [12]. Кроме того, алгоритм оказался способен преодолеть проходной порог медицинского экзамена для получения лицензии на осуществление медицинской деятельности в США [13, 14].

Потенциальный диапазон областей применения ChatGPT в медицине уже сегодня

очень активно обсуждается. Однако, как и всегда, появление революционных технологий сопровождается определёнными опасениями в отношении перспектив их массового применения. Что же беспокоит научное сообщество? В авторитетном издании Lancet Digital Health в 2023 году вышла статья, в которой авторы призвали к активному обсуждению этической стороны вопроса применения ещё пока недостаточно изученного инструмента ChatGPT. Так, авторы подчёркивают, что уже сегодня ChatGPT используется некоторыми людьми для создания академического контента, в том числе университетских эссе и научных статей, в особенности удобным кажется то, что бот может сразу предоставить ссылки работ, на основе которых генерируется ответ. Здесь, по мнению создателей статьи, сразу возникают этические соображения, связанные с авторским правом и плагиатом. Эта проблема выглядит очень актуально сегодня, поскольку в настоящее время трудно определить, создан ли текст с помощью ИИ. Авторы предлагают пересмотреть критерии авторства Международного комитета редакторов медицинских журналов в контексте текстов, генерируемых при помощи ИИ.

Создатели ChatGPT заявляют, что в итоге доступ к сервису будет монетизирован. Одним из возможных вариантов коммерциализации является платный доступ, который может увеличить существующее неравенство в распространении знаний между странами с высоким и низким уровнем дохода. С одной стороны, текст, созданный ИИ, может способствовать распространению знаний, однако в то же время создавать контент, содержащий неточности, и тем самым вводить в заблуждение. Авторы призывают The Lancet Digital Health и The Lancet инициировать коллективный обмен мнениями о последствиях распространения контента, созданного ИИ, в научных публикациях [15].

Наше мнение относительно опыта применения ChatGPT. Какие опасности поджидают исследователя?

Первое впечатление от использования ChatGPT в исследовательской работе: «Он понимает меня как живой собеседник, да ещё и к тому же способен активно поддерживать беседу на любые интересующие вас научные темы!». После продолжительного блиц-опроса и «зондирования почвы» ока-

залось, что ИИ способен подстраиваться под интересы собеседника, представлять информацию в том виде, который вы задаёте самостоятельно, начиная от объёма и заканчивая стилем. Его «мнение» на большинство глобальных медицинских вопросов в целом абсолютно соответствует общемировой повестке, при этом он способен описывать вариативность и полярность мнений на дискуссионные темы. Та лёгкость, с которой алгоритм своими словами излагает факты и даёт в их отношении комментарии обескураживает, а порой кажется, что перед тобой готовая глава обсуждения из статьи авторитетного лидера мнений в обсуждаемой области.

Конечно же, как исследователям, нам практически сразу захотелось обсуждать с искусственным интеллектом узкоспециализированные исследовательские вопросы в урологии, узнать его мнение, понять, что об этой проблеме говорит мировая литература. Абсолютным удивлением стало то, что на вопросы, которые накануне в ходе продолжительного и всеобъемлющего литературного поиска в PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Embase и других библиографических базах, были однозначно классифицированы нашей научной командой как полностью неосвещённые и неизученные, алгоритм давал подробные и грамотно изложенные комментарии, содержащие в себе как фундаментальные, так и клинические аспекты проблемы. Первым впечатлением стал восторг, сменившийся желанием выяснить причину ограниченности тех баз данных, которыми мы пользовались при общепринятом расширенном поиске и которые признаются мировым сообществом как наиболее полные. На просьбу представить библиографические данные алгоритм показал список из 10 наиболее крупных статей, данные которых ИИ использовал при подготовке ответов. Ссылки для цитирования были представлены в одном из общепринятых форматов для представления NLM, а названия работ явным образом содержали ключевые слова из запроса по проблеме. Кроме того, некоторые из авторов представленных ссылок были хорошо известны нашему исследовательскому коллективу и являлись известными лидерами мнения в изучаемой области медицины. Этот факт ещё более поразил нас, так как не обнаружить столь заметные работы и столь

тесно касающиеся проблематики нашего исследования в ходе проведённого накануне поиска казалось немыслимым. На просьбу пересказать резюме работ ChatGPT тоже не подкачал, изложенные им абстракты не содержали каких-либо смысловых или других ошибок и явно свидетельствовали об основательно проведённых исследованиях с интереснейшими результатами. Представленные ссылки, конечно, содержали и идентификатор DOI, однако нами было обнаружено, что у большинства работ идентификатор был недействителен, у других же работ по указанному идентификатору обнаруживались абсолютно другие статьи. Мы также проверили наличие этих статей в печатных изданиях, на тех страницах, которые были указаны в ссылках — вновь мимо. Поиск по авторам продемонстрировал, что зачастую сфера исследовательских интересов процитированных авторов в действительности либо совпадала, либо касалась изучаемой области. В некоторых случаях в библиографии авторов обнаруживались статьи с созвучными заголовками, в которых, однако, рассматривались вопросы значительно более общего профиля и вне связи с оцениваемыми клиническими условиями, при этом ИИ настойчиво старался убедить нас в обратном.

В ходе дальнейшего анализа работы ChatGPT выяснилось, что большая часть предлагаемых сервисом ссылок является искусно созданным «фейком». По сути, генерируемый материал представляет собой информацию из научных статей тех авторов, которые публикуют работы в интересующих вас или смежных областях, при этом машина «дополняет» материал так, будто исследование подразумевало оценку также и интересующих вас исходов / результатов / показателей. Интеллект описывает эти вымышленные результаты в авторской стилистике исходных статей, из которых ChatGPT компилирует контент. Названия работ чаще всего также представляют собой компиляцию заголовков существующих исследований с ключевыми запросами из ваших запросов.

Выводы:

1. Алгоритм оригинально и эффективно решает главную задачу искусственного интеллекта: он блестяще понимает, что вас интересует и что вы от него хотите.

2. ИИ понимает, где искать материал

по вашим запросам, и достаточно чётко интерпретирует содержание подобранных данных.

3. Алгоритм также решает одну из самых первых задач искусственного интеллекта, сформулированных Тьюрингом: вы не сможете отличить его суждения от человеческих, и это, по-видимому, одна из его ключевых сильных сторон. При этом ИИ бросает все силы, чтобы ответить на ваш вопрос и сделать это как можно более «почеловечески», но способен пойти на любую хитрость, обман.

4. Это безоговорочный успех в сфере технологий обработки естественного языка и точно лучшее из человеческих творений в этой области. Однако за этим успехом таится главная опасность — достоверность данных, которые вам даст ИИ, способен оценить только специалист высокого уровня, готовый повторить путь поисковых запросов ИИ и проверить, не схитрил ли алгоритм в попытке угодить вам.

Обсуждение

В литературе упоминается, что ChatGPT уже писал эссе, научные статьи и компьютерный код, обобщал научную литературу и проводил статистический анализ [15, 16]. Абсолютно ясно, что это невероятно мощный, перспективный и многофункциональный инструмент. Способность общаться с языковой моделью на основе ИИ, которая может понимать и генерировать ответы на естественном языке, открывает недоступные ранее возможности для изучения сложных медицинских вопросов и получения информации, которую было бы очень трудно получить с помощью традиционных методов исследования. Неоспоримо, что ChatGPT имеет возможность доступа к обширной базе знаний, которая была получена алгоритмом путём скрупулёзного нейронного обучения на огромном массиве текстовых данных из самых разных источников. Это означает, что ChatGPT потенциально может предоставлять информацию по широкому спектру медицинских тем, начиная от молекулярных механизмов болезней и заканчивая клиническими вмешательствами и вопросами общественного здравоохранения. Однако наши опасения в отношении активного использования технологии в том виде, в котором она существует сейчас, находят подтверждения в суждениях других

коллективов. Согласно мнению некоторых авторов, способность ChatGPT писать текст высокого качества может вводить в заблуждение рецензентов и читателей, что в итоге может приводить к опасности распространения дезинформации. A. Blanco-Gonzalez et al. в ходе оценки способности ChatGPT помогать авторам в написании обзорных статей пришли к выводу, что «...ChatGPT не может быть инструментом для самостоятельного написания достоверных научных текстов без заметного вмешательства человека. Ему не хватает знаний и опыта, необходимых для точной и адекватной передачи сложных научных концепций и информации» [17]. Самое опасное заключается в том, что ChatGPT, как было явно подтверждено нами и упоминается другими авторами, имеет тревожную тенденцию генерировать поддельные ссылки, и делать это поразительно убедительно! [15]. В неявном виде создатели ChatGPT заявили о том, что факт предоставления чат-ботом неправильных, но абсолютно правдоподобно выглядящих ссылок, является на сегодняшний день проблемой, не имеющей решения [9].

Заключение

ChatGPT имеет огромное поле применения для повышения скорости и эффективности медицинских исследований. Кроме того, потенциально, искусственный интеллект может внести неоценимый вклад в понимание сложных проблем здравоохранения, которые на сегодняшний день не имеют решения, но могут стать понятней в ходе анализа огромных массивов big data. Как и в случае с любой новой технологией, ChatGPT требует осторожного и вдумчивого применения. Алгоритм не всегда может предоставлять точную или полную информацию, кроме того, сгенерированные с его помощью ответы могут содержать данные с высоким уровнем предвзятости и других ограничений, на которых он обучался. Нами подтверждена критическая уязвимость системы — тенденция к недобросовестному дополнению данных несуществующими фактами и готовность системы отстаивать свою правоту даже в случае генерирования явных «фейков». Сегодня использование ChatGPT в академической среде может быть рекомендовано только в целях ознакомления с технологией и экспериментального применения её возможностей в различных условиях.

Список литературы | References

1. Turing A. Computing machinery and intelligence. *Mind*. 1950;236:433-460.
DOI: 10.1093/mind/LIX.236.433
2. Landis EM, Yaglom IM, Senechal M. Remembering A. S. Kronrod. *The Mathematical Intelligencer*. 2022;24:22-30.
DOI: 10.1007/BF03025307
3. Glushkov VM. Some problems in the theories of automata and artificial intelligence. *Cybern Syst Anal*. 1970;6:7-27.
DOI: 10.1007/BF01070496
4. Пospelov Д.А. О «человеческих» рассуждениях в интеллектуальных системах. В кн.: Вопросы кибернетики. Логика рассуждений и ее моделирование. Вып. 95. Под ред. Д.А. Пospelova. М.: Научный совет по комплексной проблеме «Кибернетика» при Президиуме АН СССР, 1983.
Pospelov D. About human reasoning in intellectual systems. In: *Logic of Reasoning and its Modeling*. Scientific Council for the Complex Problem of 'Cybernetics' on the Academy of Sciences USSR. 1983. (In Russian).
5. Some Questions of the Theory of Algorithms Concerning to Programming. *Acad. of Sciences of the USSA, Computing Center*; 1958.
<http://ershov.iis.nsk.su/ru/node/776246>
6. Newborn M. Signs of Hope and KAISSE. In: *Kasparov versus Deep Blue*. New York: Springer; 1997.
DOI: 10.1007/978-1-4612-2260-6_3
7. Shandhi MMH, Dunn JP. AI in medicine: Where are we now and where are we going? *Cell Rep Med*. 2022;3(12):100861.
DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100861
8. Crema C, Attardi G, Sartiano D, Redolfi A. Natural language processing in clinical neuroscience and psychiatry: A review. *Front Psychiatry*. 2022;13:946387.
DOI: 10.3389/fpsy.2022.946387
9. Open AI. ChatGPT: Optimizing Language Models for Dialogue. Accessed on May 10, 2023.
<https://openai.com/blog/chatgpt/>
10. Ahn JS, Ebrahimian S, McDermott S, Lee S, Naccarato L, Di Capua JF, Wu MY, Zhang EW, Muse V, Miller B, Sabza-
lipour F, Bizzo BC, Dreyer KJ, Kaviani P, Digumarthy SR, Kalra MK. Association of Artificial Intelligence-Aided Chest Radiograph Interpretation With Reader Performance and Efficiency. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2229289.
DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.29289
11. Patel SB, Lam K. ChatGPT: the future of discharge summaries? *Lancet Digit Health*. 2023;5(3):e107-e108.
DOI: 10.1016/S2589-7500(23)00021-3
12. Fijačko N, Gosak L, Štiglic G, Picard CT, John Douma M. Can ChatGPT pass the life support exams without entering the American heart association course? *Resuscitation*. 2023;185:109732.
DOI: 10.1016/j.resuscitation.2023.109732
13. Gilson A, Safranek CW, Huang T, Socrates V, Chi L, Taylor RA, Chartash D. How Does ChatGPT Perform on the United States Medical Licensing Examination? The Implications of Large Language Models for Medical Education and Knowledge Assessment. *JMIR Med Educ*. 2023;9:e45312.
DOI: 10.2196/45312
14. Kung TH, Cheatham M, Medenilla A, Sillos C, De Leon L, Elepaño C, Madriaga M, Aggabao R, Diaz-Candido G, Maningo J, Tseng V. Performance of ChatGPT on USMLE: Potential for AI-assisted medical education using large language models. *PLOS Digit Health*. 2023;2(2):e0000198.
DOI: 10.1371/journal.pdig.0000198
15. Liebreiz M, Schleifer R, Buadze A, Bhugra D, Smith A. Generating scholarly content with ChatGPT: ethical challenges for medical publishing. *Lancet Digit Health*. 2023;5(3):e105-e106.
DOI: 10.1016/S2589-7500(23)00019-5
16. van Dis EAM, Bollen J, Zuidema W, van Rooij R, Bockting CL. ChatGPT: five priorities for research. *Nature*. 2023;614(7947):224-226.
DOI: 10.1038/d41586-023-00288-7
17. Blanco-González A, Cabezon A, Seco-González A, Conde-Torres D, Antelo-Riveiro P, Piñeiro Á, Garcia-Fandino R. The Role of AI in Drug Discovery: Challenges, Opportunities, and Strategies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(6):891.
DOI: 10.3390/ph16060891

Сведения об авторах

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

Сергей Никитич Иванов — аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-9772-937X>
ivanovsergey19@gmail.com

Information about the authors

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

Sergey N. Ivanov — M.D.; Postgrad. Student, Dept. of Urology, Pediatric Urology and Reproductive Health, Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9772-937X>
ivanovsergey19@gmail.com



Оценка параметров эякулята после микрохирургической варикоцелэктомии у мужчин из бесплодных пар

© Фархад А. Акилов¹, Шухрат Т. Мухтаров², Азизбек Б. Шомаруфов¹,
Шухрат А. Аббосов¹, Шавкат Ш. Шавахабов², Джалал Х. Мирхамидов¹,
Шухрат И. Гиясов¹, Сафожон С. Касимов¹, Олимжон О. Абдукаримов¹

¹ Ташкентская медицинская академия [Ташкент, Узбекистан]

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии [Ташкент, Узбекистан]

Аннотация

Введение. Варикоцеле является одной из часто выявляемых и корригируемых причин мужской субфертильности. Однако коррекция варикоцеле приводит к улучшению качества спермы только у 60 – 70% субфертильных мужчин. При этом не до конца ясно, какие параметры спермограммы улучшаются в большей степени и какова доля пациентов с улучшением параметров до нормозооспермии.

Цель исследования. Оценить параметры эякулята после микрохирургической варикоцелэктомии в соответствии со стандартами ВОЗ от 2021 года.

Материалы и методы. В данном проспективном исследовании был проведён анализ качественных изменений спермы у бесплодных мужчин после варикоцелэктомии. У всех пациентов имелось клиническое варикоцеле, по поводу которого была выполнена микрохирургическая варикоцелэктомия. Исследование включило в себя 100 субфертильных мужчин с варикоцеле и патологическими параметрами спермы.

Результаты. В послеоперационном периоде (через 6 мес.) основные показатели спермограммы значительно улучшились. Так доля пациентов с астенозооспермией уменьшилась на 22% ($p < 0,05$), доля пациентов с олигоастенозооспермией — на 14% ($p < 0,05$). Доля больных с нормоспермией составила 35% ($p < 0,001$). У пациентов с олигоастенозооспермией значимое улучшение спермы (до нормоспермии) наблюдалось в 19% случаев.

Заключение. Коррекция варикоцеле приводит к улучшению качества эякулята у субфертильных мужчин с пальпируемым варикоцеле и патозооспермией, при этом наиболее значительно улучшается подвижность сперматозоидов. Однако только у трети пациентов качество спермы улучшается до нормальных показателей. Также данная процедура демонстрирует высокую эффективность у пациентов с олигоастенозооспермией.

Ключевые слова: бесплодие; варикоцеле; варикоцелэктомия; спермограмма; астенозооспермия; олигоастенозооспермия

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии (Протокол № 5 от 02.04.2018 года). **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года. **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** Ф.А. Акилов, Ш.Т. Мухтаров, Ш.Ш. Шавахабов — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, научное руководство; А.Б. Шомаруфов, Ш.А. Аббосов, Ш.И. Гиясов, Д.Х. Мирхамидов — сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи; С.С. Касимов, О.О. Абдукаримов — обзор публикаций.

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

Поступила в редакцию: 03.04.2023. **Принята к публикации:** 11.07.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Акилов Ф.А., Мухтаров Ш.Т., Шомаруфов А.Б., Аббосов Ш.А., Шавахабов Ш.Ш., Мирхамидов Д.Х., Гиясов Ш.И., Касимов С.С., Абдукаримов О.О. Оценка параметров эякулята после микрохирургической варикоцелэктомии у мужчин из бесплодных пар. *Вестник урологии*. 2023;11(3):16-22. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-16-22.

Assessment of semen parameters after microsurgical varicocelectomy in men from infertile couples

© Farkhad A. Akilov¹, Shukhrat T. Mukhtarov², Azizbek B. Shomarufov¹,
Shukhrat A. Abbosov¹, Shavkat Sh. Shavakhabov², Djalal Kh. Mirkhamidov¹,
Shukhrat I. Giyasov¹, Safojon.S. Kasimov¹, Olimjon O. Abdugarimov¹

¹ Tashkent Medical Academy [Tashkent, Uzbekistan]

² Tashkent Republican Specialised Scientific and Practical Medical Centre of Urology [Tashkent, Uzbekistan]

Abstract

Introduction. Varicocele is one of the frequently identified and corrected causes of male subfertility. However, varicocele correction results in improved sperm quality only in 60 – 70% of subfertile men. At the same time, it is not completely clear which semen parameters improve to a greater extent, and what is the proportion of patients with an improvement in parameters to normozoospermia.

Objectives. To assess qualitative changes in semen after microsurgical varicocelectomy according to WHO 2021 Laboratory manual of semen analysis.

Materials & methods. This study analysed qualitative changes in sperm in infertile men after varicocelectomy. All patients had a clinical varicocele, for which microsurgical varicocelectomy was performed. The study included 100 subfertile men with varicocele and abnormal sperm parameters.

Results. In the postoperative period (after 6 months), the main semen parameters increased significantly. Also, the proportion of patients with isolated asthenozoospermia decreased by 22% ($p < 0.05$), the proportion of patients with oligoasthenozoospermia decreased by 14% ($p < 0.05$). The proportion of patients with normospermia was 35% ($p < 0.0001$). In patients with oligoasthenozoospermia significant improvement in sperm to normospermia was observed in 19% of cases.

Conclusions. Varicocele repair leads to an improvement in the quality of the ejaculate in subfertile men with palpable varicocele and pathozoospermia, with the most significant improvement in sperm motility. However, only in a third of patients semen quality improved to normal levels. Additionally, varicocelectomy demonstrated high efficacy in patients with oligoasthenozoospermia.

Keywords: semen; semen analysis; infertility; varicocele; varicocelectomy; asthenozoospermia; oligoasthenozoospermia

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical approval.** The study was approved by the Ethical Committee of the Republican Specialised Scientific and Practical Medical Centre of Urology (Protocol No. 5 dated 04/02/2018). **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' contributions:** F.A. Akilov, Sh.T. Mukhtarov, Sh.Sh. Shavakhov — study design & concept, data analysis, supervision; A.B. Shomarufov, Sh.A. Abbosov, D.Kh. Mirkhamidov, Sh.I. Giasov — data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; S.S. Kasimov, O.O. Abdulkarimov — literature review.

✉ **Corresponding author:** Shukhrat A. Abbosov; shukhrat0770@mail.ru

Received: 04/03/2023. **Accepted:** 07/11/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Akilov F.A., Mukhtarov Sh.T., Shomarufov A.B., Abbosov Sh.A., Shavakhov Sh.Sh., Mirkhamidov D.Kh., Giasov Sh.I., Kasimov S.S., Abdulkarimov O.O. Assessment of semen parameters after microsurgical varicocelectomy in men from infertile couples. *Urology Herald*. 2023;11(3):16-22. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-16-22.

Введение

Варикоцеле по праву считается наиболее часто выявляемой и корригируемой причиной первичной и вторичной мужской субфертильности. По данным литературы, у 35 – 40% мужчин, страдающих бесплодием, выявляется варикоцеле [1, 2]. Хотя точные механизмы влияния варикоцеле на фертильность мужчины до сих пор широко обсуждаются результаты исследований показывают, что варикоцеле отрицательно влияет на сперматогенез [3].

В большинстве исследований выявлено, что оперативное лечение варикоцеле приводит к улучшению параметров эякулята [4, 5], однако не все авторы это подтверждают [6]. Некоторыми авторами при рандомизированных клинических исследованиях выявлена низкая эффективность варикоцелэктомии при субклиническом варикоцеле и нормоспермии [7, 8].

Новые данные позволяют предположить, что влияние варикоцелэктомии не

ограничивается только изменениями в традиционных параметрах эякулята, но ещё включают в себя увеличение частоты спонтанных беременностей и беременностей после применения вспомогательных репродуктивных технологий [9, 10]. American Urological Association (AUA) / Американская урологическая ассоциация (AYA) и American Society for Reproductive Medicine (ASRM) / Американское общество репродуктивной медицины (AORM) рекомендуют хирургическую коррекцию варикоцеле у мужчин с клиническим варикоцеле и патозоосpermией [3].

Н. Ding et al. (2012) и E. Persad et al. (2021) в выполненных мета-анализах указали, что микрохирургическое лигирование вен семенного канатика является наиболее приемлемым оперативным пособием для лечения клинического варикоцеле у мужчин с бесплодием в сравнении с традиционными открытыми (без применения микроскопического оборудования) и лапароско-

пическими методами, эндоваскулярной окклюзией вен [11, 12]. Однако коррекция варикоцеле приводит к улучшению качества спермы только у 60 – 70% субфертильных мужчин. При этом не до конца ясно, какие параметры спермограммы улучшаются в большей степени и какова доля пациентов с улучшением параметров до нормозооспермии.

Цель исследования. Оценить параметры эякулята после микрохирургической варикоцелэктомии в соответствии со стандартами ВОЗ от 2021 года.

Материалы и методы

В проведенное проспективное исследование включены данные 100 мужчин в возрасте от 21 до 55 лет, страдающих бесплодием и клиническим варикоцеле. Всем пациентам было выполнено микрохирургическое паховое и подпаховое лигирование вен семенного канатика с сохранением артерий и лимфатических протоков под спинномозговой или внутривенной анестезией в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре урологии (г. Ташкент, Узбекистан) в период с января 2019 года по декабрь 2021 года. Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии (Протокол № 5 от 2 апреля 2018 года).

До и после варикоцелэктомии (через 6 месяцев) пациенты сдавали эякулят для исследования. Оценивались основные параметры эякулята (объем эякулята, концентрация сперматозоидов, процент прогрессивно-подвижных форм и общая подвижность) и качественные характеристики эякулята (нормоспермия, олигозооспермия, астенозооспермия, сочетанная олигоастенозооспермия) в соответствии со стандартами ВОЗ от 2021 года (в соответствии с референсными показателями 95% перцентиля) [13].

Наличие варикоцеле определяли пальпаторным методом, а также при помощи доплерографического исследования сосудов органов мошонки на основании классификации ВОЗ от 2000 года (субклиническое варикоцеле, клиническое варикоцеле — I, II, III степени) [14].

Пациенты с азооспермией и нормоспер-

мией, не состоящие в бесплодном браке, с субклиническим варикоцеле и при наличии других причин мужской субфертильности были исключены из исследования.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводили с применением пакетов для структурирования данных — «Microsoft Office Excel 2019» («Microsoft Corp.», Redmond, WA, USA) и статистического анализа «IBM SPSS® Statistics ver. 21.0» («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Значения показателей по группам представляли в виде выборочного среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). После проверки распределения значений на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова оценивали значимость связи посредством критерия Student (t), при $p < 0,05$ разницу считали статистически значимой.

Результаты

Основные клиничко-анамнестические характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Таблица 1. Клиничко-анамнестическая характеристика больных
Table 1. Clinical and anamnestic characteristic of patients

Параметры* <i>Parameters*</i>	Значения <i>Values</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	31,2 ± 5,0
ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i>	26,1 ± 2,3
Длительность бесплодия, мес. <i>Infertility duration, months</i>	41,9 ± 30,7
Левостороннее варикоцеле <i>Left-sided varicocele</i>	65 (65)
Правостороннее варикоцеле <i>Right-sided varicocele</i>	3 (3)
Двустороннее варикоцеле <i>Bilateral varicocele</i>	32 (32)
Объем яичек, мл <i>Testicular volume, ml</i>	
Левое <i>Left</i>	17,8 ± 3,0
Правое <i>Right</i>	17,9 ± 3,7

Примечания. 1) * Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения — $M \pm SD$; качественные — в абсолютных числах и процентном выражении от общего количества — n (%). 2) ИМТ — индекс массы тела
Notes. 1) * Quantitative indicators are presented as mean and standard deviation — $M \pm SD$; qualitative indicators are presented in absolute numbers and percentages — n (%). 2) BMI — body mass index

Таблица 2. Показатели спермограммы до и после варикоцелэктомии
Table 2. Semen parameters before and after varicocelectomy

Параметры* Parameters*	До лечения Before	После лечения After	p
Объём эякулята, мл Semen volume, ml	3,4 ± 1,1	3,3 ± 1,2	> 0,05
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, mln/ml	63,8 ± 15,4	89,0 ± 17,3	< 0,05
Доля сперматозоидов с прогр. движением, % Progressive motility, %	13,2 ± 4,4	24,4 ± 6,3	< 0,001
Общая подвижность сперматозоидов, % Total motility, %	34,3 ± 6,3	47,9 ± 7,9	< 0,01
Общее число подвижных сперматозоидов, млн Total motile sperm count, mln	88,6 ± 21,3	156,0 ± 26,1	< 0,01

Примечание. * Показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD)**Note.** * Parameters are presented as mean and standard deviation (M ± SD)**Таблица 3.** Качественные изменения показателей спермограммы после варикоцелэктомии
Table 3. Qualitative changes of semen parameters after varicocelectomy

Параметры* Parameters*	До лечения Before	После лечения After	p
Нормоспермия, n (%) Normozoospermia, n (%)	–	35 (35)	< 0,001
Астенозооспермия, n (%) Asthenozoospermia, n (%)	76 (76)	54 (54)	< 0,01
Олигоастенозооспермия, n (%) Oligoasthenozoospermia, n (%)	21 (21)	7 (7)	< 0,05
Олигозооспермия, n (%) Oligozoospermia, n (%)	2 (2)	4 (4)	> 0,05

Примечание. * Показатели представлены в абсолютных числах и процентном выражении от общего количества — n (%)**Note.** * Indicators are presented in absolute numbers and percentages— n (%)

Основные показатели спермограммы в послеоперационном периоде значительно улучшились. При этом какое-либо улучшение наблюдалось у 65% пациентов, тогда как у 25% пациентов показатели спермы ухудшились. Динамика основных показателей спермограммы приведена в таблице 2.

По качественным характеристикам спермограммы в послеоперационном периоде также отмечены значимые изменения (табл. 3). Доли пациентов с астенозооспермией и олигоастенозооспермией после коррекции варикоцеле значительно уменьшились. У 35 (35%) пациентов качество спермы улучшилось до уровня нормозооспермии. При этом нормозооспермия после варикоцелэктомии чаще наблюдалась у пациентов с исходной астенозооспермией (30 из 35; 86%), тогда как только 4 пациента с олигоастенозооспермией (11% из группы нормозооспермии, 19% из группы пациентов с исходной оли-

гоастенозооспермией) и 1 пациент с олигозооспермией после коррекции варикоцеле имели нормозооспермию.

В группе пациентов с олигоастенозооспермией у 1 из 5 мужчин параметры эякулята улучшились до нормозооспермии, у трети — до астенозооспермии. В целом какие-либо улучшения наблюдались у 62% пациентов с олигоастенозооспермией.

Обсуждение

Взаимосвязь между варикоцеле и показателями спермограммы может быть различной. Развивающееся при варикоцеле нарушение микроциркуляции приводит к повышению в клетках яичка активных форм кислорода и оксидативному стрессу, а именно оксидативный стресс в настоящее время считается ключевым патофизиологическим механизмом патоспермии при варикоцеле [15].

Хотя до сих пор точная взаимосвязь между улучшением показателей спермограммы и оперативным лечением варикоцеле не установлена, мета-анализы недавних рандомизированных клинических исследованиях демонстрируют значительное улучшение параметров эякулята после варикоцелэктомии [10, 16], что соответствует результатам нашего исследования.

По данным многих авторов, варикоцелэктомия улучшает в первую очередь подвижность сперматозоидов [17 – 18]. Наше исследование подтверждает данный постулат. Однако необходимо отметить, что мы также наблюдали значимое повышение концентрации сперматозоидов.

По данным В.А. Божедомова и соавт. (2021), А.В. Shomarufov et al. (2021), К. Almekaty et al. (2019), микрохирургическая варикоцелэктомия улучшает качество эякулята вплоть до нормозооспермии у 41% прооперированных пациентов, в целом улучшение наблюдается у 65% и 70% пациентов [19 – 21]. В нашем исследовании данные показатели составили 35% и 65% соответственно, что соответствует данным вышеуказанных авторов.

Проведённое исследование также показало высокую эффективность варикоцелэктомии у мужчин с олигоастенозооспермией — улучшение параметров эякулята наблю-

далось в 62% случаев. По данным N. Enatsu et al. (2014), эффективность варикоцелэктомии у пациентов с тяжёлой олигозооспермией составила всего 41%, что несколько ниже в сравнении с нашими данными [22]. Вероятно, это связано с исходно более низкими показателями спермограммы в отличие от нашей выборки.

Ограничения исследования. В исследовании имеются некоторые недостатки в виде отсутствия полноценных данных по результатам коррекции варикоцеле, то есть наступлению естественной беременности и небольшого количества привлечённых пациентов. Однако, несмотря на вышеуказанные недостатки, результаты являются статистически значимыми и обоснованными, и, в связи с этим могут быть применены к общей выборке пациентов с варикоцеле.

Заключение

Коррекция варикоцеле приводит к улучшению качества эякулята у субфертильных мужчин с пальпируемым варикоцеле и патозооспермией, при этом наиболее значительно улучшается подвижность сперматозоидов. Однако только у трети пациентов качество спермы улучшается до нормальных показателей. Также варикоцелэктомия демонстрирует высокую эффективность у мужчин с олигоастенозооспермией.

Список литературы | References

1. Gorelick JI, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril.* 1993;59(3):613-6. PMID: 8458466.
2. Котов С.В., Корочкин Н.Д., Клименко А.А. Рецидивное варикоцеле. *Вестник урологии.* 2021;9(2):132-141. Kotov S.V., Korochkin N.D., Klimenko A.A. Recurrent varicocele. *Urology Herald.* 2021;9(2):132-141. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-2-132-141
3. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, Schlegel PN, Howards SS, Nehra A, Damewood MD, Overstreet JW, Sadovsky R. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril.* 2002;77(5):873-82. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)03105-9
4. Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, Farsi HM. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. *Eur Urol.* 2011;59(3):455-61. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.12.008
5. Кызласов П.С., Абуев Г.Г., Мустафаев А.Т., Боков А.И. Опыт применения новой малоинвазивной методики оперативного лечения варикоцеле. *Вестник урологии.* 2023;11(1):52-58. Kyzlasov P.S., Abuev G.G., Mustafaev A.T., Bokov A.I. Novel patented minimally invasive technique for surgical treatment of varicocele: technique overview. *Urology Herald.* 2023;11(1):52-58. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-52-58
6. Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, Mazzoni G, Minucci S, Tracia A, Gentile V. Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane Review—a contrary opinion. *Eur Urol.* 2006;49(2):258-63. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.11.023
7. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol.* 1996;155(5):1636-8. PMID: 8627841.
8. Breznik R, Vlasisavljević V, Borko E. Treatment of varicocele and male fertility. *Arch Androl.* 1993;30(3):157-60. DOI: 10.3109/01485019308987750
9. Bungum M, Humaidan P, Spano M, Jepson K, Bungum L, Giwercman A. The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1401-8. DOI: 10.1093/humrep/deh280

10. Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор публикаций июля — сентября 2021 года. Вестник урологии. 2021;9(4):147-155.
Rogozin D.S. Male fertility: a review of the publications July — September 2021. Urology Herald. 2021;9(4):147-155. (In Russian).
DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-147-155
11. Ding H, Tian J, Du W, Zhang L, Wang H, Wang Z. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocele treatment for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. BJU Int. 2012;110(10):1536-42.
DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11093.x
12. Persad E, O'Loughlin CA, Kaur S, Wagner G, Matyas N, Hassler-Di Fratta MR, Nussbaumer-Streit B. Surgical or radiological treatment for varicoceles in subfertile men. Cochrane Database Syst Rev. 2021;4(4):CD000479.
DOI: 10.1002/14651858.CD000479.pub6
13. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. Geneva: World Health Organization; 2021. ISBN: 978-92-4-003078-7 (electronic version)
14. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. ISBN: 9780521774741
15. Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni SS. Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2006;12(5):630-3.
DOI: 10.1016/s1472-6483(10)61190-x
16. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, Marmar JL. Efficacy of varicocele treatment in improving semen parameters: new meta-analytical approach. Urology. 2007;70(3):532-8.
DOI: 10.1016/j.urol.2007.04.011
17. Boman JM, Libman J, Zini A. Microsurgical varicocele treatment for isolated asthenospermia. J Urol. 2008;180(5):2129-32.
DOI: 10.1016/j.juro.2008.07.046
18. Schatte EC, Hirshberg SJ, Fallick ML, Lipschultz LI, Kim ED. Varicocele treatment improves sperm strict morphology and motility. J Urol. 1998;160(4):1338-40.
PMID: 9751350.
19. Божедомов В.А., Шомаруфов А.Б., Божедомова Г.Е., Охоботов Д.А., Камалов Д.М., Сорокин Н.И., Камалов А.А. Варикоцеле и репродуктивная функция: возможности коррекции патозооспермии (данные проспективного сравнительного исследования). Урология. 2021;(2):62-68.
Bozhedomov V.A., Shomarufov A.B., Bozhedomova G.E., Ohobotov D.A., Kamalov D.M., Sorokin N.I., Kamalov A.A. Varicocele and reproductive function: pathozoospermia treatment (a prospective comparative study). Urologiya. 2021;(2):62-68. (In Russian).
DOI: 10.18565/urology.2021.2.62-68
20. Shomarufov AB, Bozhedomov VA, Akilov FA, Mukhtarov ST, Giyasov SI, Abbosov SA, Kamalov AA. Prediction of reproductive function recovery after microsurgical varicocele treatment in men from infertile couples: Clinical and laboratory predictors. Andrologia. 2021;53(8):e14101.
DOI: 10.1111/and.14101
21. Almekaty K, Zahran MH, Zoeir A, Minhas S, Salem K. The role of artery-preserving varicocele treatment in subfertile men with severe oligozoospermia: a randomized controlled study. Andrology. 2019;7(2):193-198.
DOI: 10.1111/andr.12580
22. Enatsu N, Yamaguchi K, Chiba K, Miyake H, Fujisawa M. Clinical outcome of microsurgical varicocele treatment in infertile men with severe oligozoospermia. Urology. 2014;83(5):1071-4.
DOI: 10.1016/j.urol.2014.01.029

Сведения об авторах

Фархад Атауллаевич Акилов — д-р мед. наук, профессор; заведующий кафедрой урологии Ташкентской медицинской академии
Ташкент, Узбекистан
<https://orcid.org/0000-0002-4434-5460>
akilovmd@gmail.com

Шухрат Турсунович Мухтаров — д-р мед. наук, доцент; директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии
Ташкент, Узбекистан
<https://orcid.org/0000-0002-4352-2111>
msht_doc@mail.ru

Азизбек Баходирович Шомаруфов — канд. мед. наук; ассистент кафедры урологии Ташкентской медицинской академии
Ташкент, Узбекистан
<https://orcid.org/0000-0001-9271-0808>
doctor.shomarufov@gmail.com

Шухрат Анварович Аббосов — канд. мед. наук; ассистент кафедры урологии Ташкентской медицинской академии
Ташкент, Узбекистан
<https://orcid.org/0000-0002-6212-3693>
shuhrat0770@mail.ru

Information about the authors

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

Shukhrat T. Mukhtarov — M.D., Dr.Sc. (Med), Assoc. Prof. (Docent); Headmaster, Tashkent Republican Specialised Scientific and Practical Medical Centre of Urology
Tashkent, Uzbekistan
<https://orcid.org/0000-0002-4352-2111>
msht_doc@mail.ru

Azizbek B. Shomarufov — M.D., PhD (Med); Assist.Prof., Dept. of Urology, Tashkent Medical Academy
Tashkent, Uzbekistan
<https://orcid.org/0000-0001-9271-0808>
doctor.shomarufov@gmail.com

Shukhrat A. Abbosov — M.D., PhD (Med); Assist.Prof., Dept. of Urology, Tashkent Medical Academy
Tashkent, Uzbekistan
<https://orcid.org/0000-0002-6212-3693>
shuhrat0770@mail.ru

Шавкат Шонасирович Шавахабов — канд. мед. наук; заместитель директора по науке Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии

Ташкент, Узбекистан

<https://orcid.org/0000-0002-4527-0149>

dr_shavakhabov@mail.ru

Джалал Халилович Мирхамидов — канд. мед. наук, доцент; доцент кафедры урологии Ташкентской медицинской академии

Ташкент, Узбекистан

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

azamat.mirkhamidov@gmail.com

Шухрат Искандарович Гиясов — д-р мед. наук; профессор кафедры урологии Ташкентской медицинской академии

Ташкент, Узбекистан

<https://orcid.org/0000-0002-1558-3443>

dr.sh.giyasov@gmail.com

Сафожон Самукжанович Касимов — ассистент кафедры урологии Ташкентской медицинской академии

Ташкент, Узбекистан

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

kasimovsafojon@gmail.com

Олимжон Одилжанович Абдукаримов — ассистент кафедры урологии Ташкентской медицинской академии

Ташкент, Узбекистан

<https://orcid.org/0000-0002-4295-5548>

mr_ronaldo9@mail.ru

Shavkat Sh. Shavakhabov — M.D., PhD (Med); Headmaster, Deputy Director for Science Tashkent Republican Specialised Scientific and Practical Medical Centre of Urology

Tashkent, Uzbekistan

<https://orcid.org/0000-0002-4527-0149>

dr_shavakhabov@mail.ru

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

Tashkent, Uzbekistan

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

azamat.mirkhamidov@gmail.com

Shukhrat I. Giyasov — M.D., Dr.Sc.(Med); Prof., Dept. of Urology, Tashkent Medical Academy

Tashkent, Uzbekistan

<https://orcid.org/0000-0002-1558-3443>

dr.sh.giyasov@gmail.com

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

Olimjon O. Abdukarimov — M.D.; Assist.Prof., Dept. of Urology, Tashkent Medical Academy

Tashkent, Uzbekistan

<https://orcid.org/0000-0002-4295-5548>

mr_ronaldo9@mail.ru



Сравнительная оценка использования тренажёров для отработки навыков пункции полостной системы почки под рентгенологическим контролем

© Нариман К. Гаджиев¹, Дмитрий С. Горелов², Александра А. Мищенко², Владислав П. Бритов³, Реваз Р. Харчилава⁴, Эльдар Ф. Шарафутдинов⁵, Сергей Б. Петров², Дмитрий Д. Шкарупа¹

¹ Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова — Санкт-Петербургский государственный университет [Санкт-Петербург, Россия]

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова [Санкт-Петербург, Россия]

³ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет) [Санкт-Петербург, Россия]

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) [Москва, Россия]

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет [Санкт-Петербург, Россия]

Аннотация

Введение. Навык пункции полостной системы почки является базовым для урологов, так как применяется для различных оперативных вмешательств и диагностических манипуляций. Для обучения существуют множество моделей, начиная от лабораторных животных, заканчивая тренажёрами виртуальной реальности.

Цель исследования. Оценить отечественную небиологическую модель тренажёра для пункции чашечно-лоханочной системы УроАТОМ («Альфа-Ритм», Россия), а также сравнить его с тренажёром виртуальной реальности PERC MentorTM (“Simbionix”, Beit Golan, Israel).

Материалы и методы. Проведён анализ результатов обучения навыку пункции под рентгеноскопическим контролем среди 50 врачей. Доктора по опыту были разделены на две равные группы: группа 1 — начинающие, группа 2 — опытные. На первом этапе оба тренажёра были оценены докторами при помощи опросников Likert. На втором этапе оценивались показатели пункции в группе 1 до и после практики на тренажёре.

Результаты. При сравнении показателей обоих тренажёров было отмечено, что тренажёр УроАТОМ оценили как более удобный в использовании ($p = 0,0001$) и более дешёвый ($p < 0,0001$). Анализ показателей пункции чашечно-лоханочной системы «начинающими» специалистами до и после тренировки на тренажёре УроАТОМ выявил статистически значимое их улучшение. Показатель времени пункции улучшился на 79 секунд. Показатель длительности рентгеноскопии уменьшился на 40,9 секунд. Количество попыток пункции уменьшилось на 1,4 раза. Количество затраченного контраста уменьшилось на 5,4 мл.

Заключение. Отечественный тренажёр УроАТОМ является эффективным для обучения молодых специалистов навыку пункции полостной системы почки под рентгеноскопическим контролем.

Ключевые слова: почки; симулятор; чрескожный доступ; обучение; пункция; рентгеноскопия

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** Н.К. Гаджиев, В.П. Бритов — концепция исследования, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; А.А. Мищенко — обзор публикаций, статистическая обработка данных, написание статьи; Д.С. Горелов, Э.Ф. Шарафутдинов — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; Р.Р. Харчилава — разработка дизайна исследования, разработка и проведение эксперимента, сбор данных; С.Б. Петров, Д.Д. Шкарупа — анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Александра Андреевна Мищенко; amischenko995@gmail.com

Поступила в редакцию: 12.04.2023. **Принята к публикации:** 11.07.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Гаджиев Н.К., Горелов Д.С., Мищенко А.А., Бритов В.П., Харчилава Р.Р., Шарафутдинов Э.Ф., Петров С.Б., Шкарупа Д.Д. Сравнительная оценка использования тренажёров для отработки навыков пункции полостной системы почки под рентгенологическим контролем. *Вестник урологии*. 2023;11(3):23-34. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-23-34.

Comparative evaluation of simulators for practising fluoroscopy-guided renal pelvic puncture

© Nariman K. Gadzhiev¹, Dmitry S. Gorelov², Alexandra A. Mishchenko²,
Vladislav P. Britov³, Revaz R. Kharchilava⁴, Eldar F. Sharafutdinov⁵,
Sergey B. Petrov², Dmitry D. Shkarupa¹

¹ Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies (SPSU Hospital) — St. Petersburg State University [St. Petersburg, Russian Federation]

² Pavlov First State Medical University of St. Petersburg [St. Petersburg, Russian Federation]

³ St. Petersburg Institute of Technology (Technical University) [St. Petersburg, Russian Federation]

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) [Moscow, Russian Federation]

⁵ St. Petersburg State Pediatric Medical University [St. Petersburg, Russian Federation]

Abstract

Introduction. The skill of puncture of the kidney pelvicalyceal system is one of the basic urological skills, as it is used for various surgical interventions. There are different training models, from laboratory animals to virtual reality simulators.

Objective. To evaluate a non-biological model of the pelvicalyceal system puncture simulator UroATOM ("Alfa-Rhythm", Russian Federation) and to compare it with a virtual reality simulator PERC MentorTM ("Symbionix", Beit Golan, Israel).

Materials & methods. The results of fluoroscopic guided puncture training were analyzed among 50 physicians. The specialists were divided into two equal groups by experience: group 1 — beginners, group 2 — experienced urologists. In phase 1, both simulators were evaluated by the physicians using Likert questionnaires. In phase 2, the puncture results in beginners were evaluated before and after the UroATOM simulator practise.

Results. Comparing the indices of both simulators showed that UroATOM was rated as more convenient to use ($p = 0.0001$) and cheaper ($p < 0.0001$). The analysis of the puncture performance by "beginners" before and after UroATOM training revealed a statistically significant improvement in the performance. The puncture time index improved by 79 seconds. The index of fluoroscopy duration decreased by 40.9 seconds. The number of puncture attempts decreased by 1.4 times. The amount of contrast decreased by 5.4 ml.

Conclusions. The UroATOM simulator is effective for training young specialists in fluoroscopy-guided renal cavity puncture.

Keywords: kidneys; simulator; percutaneous access; training; puncture; fluoroscopy

Funding. The study had no sponsorship. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Authors' contribution:** N.K. Gadzhiev, V.P. Britov — study concept, study design development, drafting the manuscript; A.A. Mishchenko — literature review, drafting the manuscript, statistical data processing; D.S. Gorelov, E.F. Sharafutdinov — data acquisition, data analysis, statistical data processing; R.R. Kharchilava — data acquisition, study design development, experiment design and implementation; S.B. Petrov, D.D. Shkarupa — data analysis, critical review, scientific editing, supervision.

✉ **Corresponding author:** Alexandra A. Mishchenko; amishchenko995@gmail.com

Received: 04/12/2023. **Accepted:** 07/11/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Gadzhiev N.K., Gorelov D.S., Mishchenko A.A., Britov V.P., Kharchilava R.R., Sharafutdinov E.F., Petrov S.B., Shkarupa D.D. Comparative evaluation of simulators for practising fluoroscopy-guided renal pelvic puncture. *Urology Herald*. 2023;11(3):23-34. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-23-34.

Введение

Пункция чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) почки является одним из основных навыков эндоуролога, применяющихся как для установки нефростомического дренажа, так и для формирования чрескожного доступа при проведении перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛ) [1]. Необходимо отметить, что формирование доступа при ПНЛ является наиболее сложным этапом. В первую очередь сложность заключается в непосредственной близости расположения органов к почке, повреждение которых

влечёт за собой ряд серьёзных, а порой и жизнеугрожающих осложнений [2, 3]. Во вторую очередь пункция ЧЛС требует определённой степени прецизионности, так как оптимально выполняется через сосочек чашечки. В анатомических работах F.J.B. Samraio et al. (2020) была продемонстрирована более низкая сосудистая плотность именно на уровне сосочков чашечек [4]. Так, пункция через сосочек минимизирует вероятность развития геморрагических осложнений [5]. Не менее важным аспектом является угол пункции в ЧЛС почки, что

потенциально может влиять на эффективность и полноту удаления камня [6].

Большинство урологов хорошо знакомо с принципом работы ультразвуковых аппаратов и свободно выполняет пункцию под ультразвуковым контролем, а наличие насадки для датчика с направляющей для пункционной иглы с предустановленным углом значительно облегчает освоение навыка пункции по УЗ-контролем. С пункцией под рентгеноскопическим контролем ситуация обстоит несколько иначе. Преобразование зрительно-пространственной информации, полученной с монитора С-дуги, в психомоторную способность выполнения точной пункции не всегда является простой задачей [7]. Освоение навыков пункции под рентгенконтролем, как правило, проходит с использованием различных симуляторов-тренажёров.

Мы провели среди урологов опрос о том, какие именно причины могут мешать обучению пункции полостной системы почки под рентгенконтролем. В опросе приняли участие 234 специалиста. Наиболее частым вариантом ответа респондентов (60,7%) являлось отсутствие тренажёров для обучения (рис. 1).

В связи с этим мы провели сравнительный анализ освоения навыка пункции под рентгеноскопическим контролем при помощи двух основных небиологических моделей-тренажёров доступных в РФ: PERC MentorTM ("Simbionix", Beit Golan, Israel) и УроАТОМ («Альфа-Ритм», Российская Федерация)*. *УроАТОМ — Официальный дистрибьютор на территории РФ компания ГЭОТАР

Цель исследования. Оценка отечественной небиологической модели тренажёра для пункции чашечно-лоханочной системы УроАТОМ, а также сравнение его с тренажёром виртуальной реальности PERC MentorTM.

Материалы и методы

С июля 2022 года по октябрь 2022 года был проведён анализ результатов обучения навыку пункции под рентген контролем среди 50 респондентов (ординаторы и практикующие врачи). Участники исследования были разделены на две группы по 25 человек соответственно предшествующему опыту: группа 1 — «начинающие», группа 2 — «опытные». Начинающие — без опыта выполнения пункции полостной системы почки. Опытные

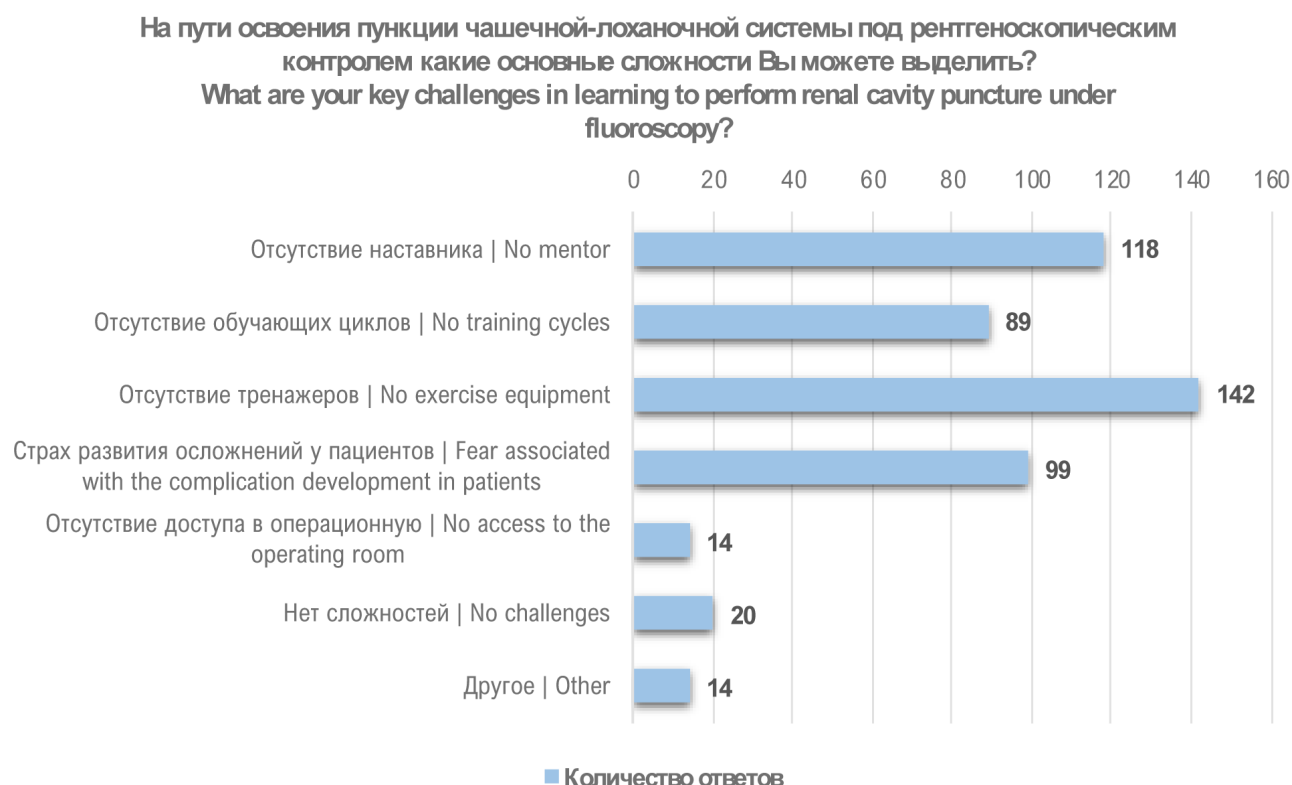


Рисунок 1. Результаты опроса
Figure 1. Test answers

Таблица 1. Шкала вариантов ответов
Table 1. Response scale

1	2	3	4	5
Отличная <i>Excellent</i>	Хорошая <i>Good</i>	Удовлетворительная <i>Moderate</i>	Плохая <i>Poor</i>	Очень плохая <i>Very poor</i>

— доктора, имеющие опыт более 60 проведённых операций. Обеим группам было предложено пройти практику на представленных тренажёрах и оценить их.

На первом этапе исследования проводили оценку тренажёров специалистами из обеих групп по следующим параметрам:

1. Реалистичность полостной системы почки.
2. Визуализация полостной системы при рентгеноскопии.
3. Тактильная обратная связь при пункции.
4. Удобство использования тренажёра.
5. Полезность тренажёра (возможность использования для отработки навыков).
6. Стоимость тренажёра.

Вышеуказанные показатели оценивали при помощи опросника по типу шкалы Likert (табл. 1).

На следующем этапе исследования проводили оценку показателей пункции на тренажёрах среди «начинающих» специалистов. Показатели оценивали дважды — до и после практики на тренажёрах.

Обучение проходило в условиях трёх центров:

1. Учебный центр врачебной практики «Praxi Medica» Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).
2. Рентгенооперационная Клиники высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова.

3 Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова.

Для визуализации ЧЛС ретроградно в полостную систему тренажёра вводилось рентгеноконтрастное вещество. При рентгеноскопии были визуализированы чашечки и лоханка полостной системы тренажёра. Пункция выполнялась троакарной иглой 18G. Показателем успешной пункции являлось поступление жидкости из иглы.

Оценивали следующие показатели пункции:

1. Общее время пункции (от момента первого вкола и до появления жидкости из пункционной иглы), сек.

2. Время использования рентгеноскопии, сек.

3. Количество попыток пункции, раз.

4. Объём затраченного контраста для ретроградного контрастирования, мл.

Исследуемые тренажёры. УроАТОМ. Отечественный небиологический тренажёр на основе силиконовой композиции для отработки навыков проведения перкутанной нефролитотрипсии под реальным рентгенологическим контролем. Материал тренажёра подобран таким образом, чтобы соответствовать человеческим тканям. Это было достигнуто путём подбора состава полимерной композиции. Тренажёр снаружи повторяет строение поясничного отдела тела человека. Внутреннее строение имитирует полостную систему почки и мочеточник. В имитацию полостной системы почки ретроградно вводится контрастное вещество. При рентгеноскопии визуализируются чашечки, лоханка и мочеточник тренажёра. Пункция полостной системы проводится под рентгенологическим контролем с помощью иглы 18G. Показателем успешной пункции является появление жидкости из иглы. Также при рентгеноскопии хорошо визуализируются шейки, своды чашечек и различные повреждения чашечно-лоханочной системы при неудачной пункции. Симулятор изготовлен из материала, который хорошо обеспечивает тактильную обратную связь



Рисунок 2. Тренажёр УроАТОМ
Figure 2. UroATOM simulator

— чувство «провала» при попадании иглы в полостную систему.

На данном тренажёре можно выполнить не менее 100 пункций. Материал обладает способностью к заращиванию пункционных ходов («треков»), которая обеспечивает многократное использование тренажёра. Материал и конструкция позволяют использовать его в том числе и для выполнения нефроскопии. Ориентировочная стоимость тренажёра на момент публикации составляет 300 тысяч рублей (рис. 2).

PERC Mentor™. Представляет собой тренажёр виртуальной реальности с частичным погружением, разработанный специально для обучения чрескожной пункции почек под рентгенконтролем. Он включает в себя тактильную обратную связь, смещение органов при дыхании, рентгеноскопию в реальном времени с использованием виртуальной С-дуги и имитацию ангиографических инструментов. Металлическая игла с пространственным датчиком используется для обеспечения чрескожного доступа к почке с цифровой проекцией, в которую контрастное вещество может быть доставлено по требованию через мочеточниковый катетер с рентгеноскопической визуализацией, управляемой педалью. Обратная связь в режиме реального времени, подтверждающая успешную пункцию, доступна посредством аспирации

жидкости из иглы. Размещение проводника в специальном порту имитирует прохождение проводника в собирательную систему через иглу для доступа. Обучающая программа включает в себя множество заданий и сценариев, сложность которых возрастает по шкале от 1 до 10. Все ключевые показатели, включая общее время операции, количество пункций, время рентгеноскопии, перфорации полостной системы и повреждения кровеносных сосудов, записываются тренажёром и могут быть просмотрены после выполнения задачи, что позволяет инструктору контролировать процесс обучения. Необходимо отметить, что PERC Mentor™, как и любое другое техническое устройство с программным обеспечением, нуждается в регулярном сервисном обслуживании для корректной работы. Ориентировочная стоимость тренажёра на момент публикации составляет 15 млн рублей (рис. 3).

Статистический анализ. Статистический анализ данных производили с использованием программного обеспечения для сбора и структурирования данных Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft Corp.», Redmond, WA, USA) и обработки данных SAS JMP 11 («JMP Statistical Discovery, LLC», Cary, NC, USA). Соответствие нормальному распределению количественных показателей выполняли с помощью критерия Shapiro-Wilk. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение или близкое к нему, описывали с помощью средней (M) и стандартного отклонения (SD). При распределении, отличным от нормального, данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Качественные показатели описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли с помощью U-критерия Mann-Whitney. При сравнении количественных показателей в двух связанных группах, использовали критерий Wilcoxon. Сопоставление групп по качественным признакам выполняли с помощью критерия Pearson chi-square с поправкой непрерывной Yates. Статистическую значимость различий определяли при уровне $p < 0,05$.

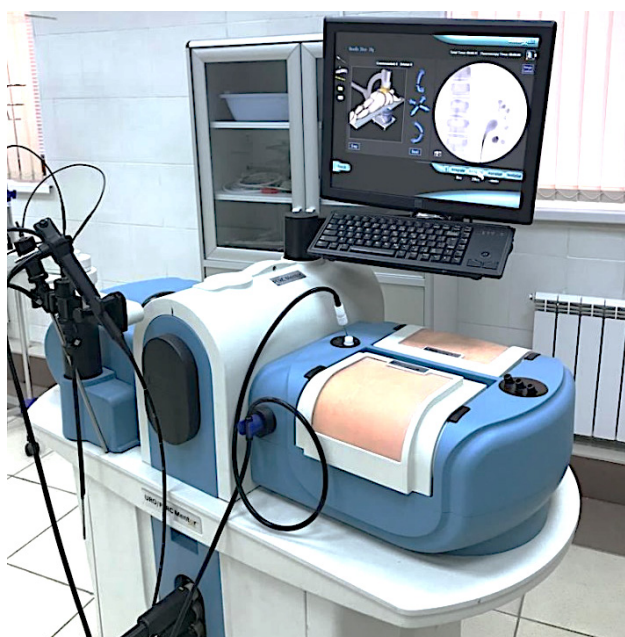


Рисунок 2. PERC Mentor™
Figure 2. PERC Mentor™

Результаты

Средний возраст респондентов, включённых в группу 1 «начинающие», соста-

вил $29,2 \pm 5,1$ лет, в группу 2 «опытные» — $41 \pm 5,7$ год ($p < 0,001$). Медиана количества выполненных ПНЛ «опытными» докторами составила 106 вмешательств.

В таблице 2 представлены оценки характеристик тренажёров среди двух групп участников. Сравнение оценок иссле-

дуемых параметров тренажёра УроАТОМ в группах статистически не различалось. При сравнении характеристик тренажёра PERC Mentor™ начинающие и опытные врачи статистически значимо по-разному воспринимали такие параметры, как визуализация и стоимость ($p < 0,05$).

Таблица 2. Оценка параметров тренажёров UroATOM и PERC Mentor™ в группах
Table 2. Evaluation of UroATOM and PERC Mentor™ simulators in groups

Характеристика и оценка <i>Characterization and evaluation</i>	UroATOM			PERC Mentor™		
	Группа 1 <i>Group 1</i>	Группа 2 <i>Group 2</i>	p	Группа 1 <i>Group 1</i>	Группа 2 <i>Group 2</i>	p
Реалистичность <i>Authenticity</i>						
Отличная <i>Excellent</i>	16 (64,0%)	15 (60,0%)	0,8904	15 (60,0%)	17 (68,0%)	0,6013
Хорошая <i>Good</i>	7 (28,0%)	7 (28,0%)		8 (32,0%)	5 (20,0%)	
Удовлетворительная <i>Moderate</i>	2 (8,0%)	3 (12,0%)		2 (8,0%)	3 (12,0%)	
Визуализация <i>Visualization</i>						
Отличная <i>Excellent</i>	8 (32,0%)	7 (28,0%)	0,9841	16 (64,0%)	8 (32,0%)	0,0078
Хорошая <i>Good</i>	11 (44,0%)	11 (44,0%)		9 (36,0%)	10 (40,0%)	
Удовлетворительная <i>Moderate</i>	5 (20,0%)	6 (24,0%)		–	7 (28,0%)	
Плохая <i>Poor</i>	1 (4,0%)	1 (4,0%)		–	–	
Обратная связь <i>Feedback</i>						
Отличная <i>Excellent</i>	15 (60,0%)	8 (32,0%)	0,1054	9 (36,0%)	9 (36,0%)	0,7252
Хорошая <i>Good</i>	9 (36,0%)	11 (44,0%)		7 (28,0%)	9 (36,0%)	
Удовлетворительная <i>Moderate</i>	1 (4,0%)	4 (16,0%)		8 (32,0%)	7 (28,0%)	
Плохая <i>Poor</i>	–	2 (8,0%)		1 (4,0%)	–	
Удобство <i>Convenience</i>						
Отличная <i>Excellent</i>	20 (80,0%)	19 (76,0%)	0,8357	8 (32,0%)	9 (36,0%)	0,6670
Хорошая <i>Good</i>	4 (16,0%)	4 (16,0%)		8 (32,0%)	10 (40,0%)	
Удовлетворительная <i>Moderate</i>	1 (4,0%)	2 (8,0%)		8 (32,0%)	6 (24,0%)	
Плохая <i>Poor</i>	–	–		1 (4,0%)	–	
Полезность <i>Utility</i>						
Отличная <i>Excellent</i>	20 (80,0%)	20 (80,0%)	0,5738	16 (64,0%)	17 (68,0%)	0,5749
Хорошая <i>Good</i>	4 (16,0%)	5 (20,0%)		6 (24,0%)	7 (28,0%)	
Удовлетворительная <i>Moderate</i>	1 (4,0%)	–		3 (12,0%)	1 (4,0%)	
Стоимость <i>Cost</i>						
Отличная <i>Excellent</i>	17 (68,0%)	22 (88,0%)	0,1978	1 (4,0%)	–	0,0348
Хорошая <i>Good</i>	7 (28,0%)	3 (12,0%)		9 (36,0%)	2 (8,0%)	
Удовлетворительная <i>Moderate</i>	1 (4,0%)	–		14 (56,0%)	18 (72,0%)	
Плохая <i>Poor</i>	–	–		1 (4,0%)	5 (20,0%)	

Таблица 3. Сравнительная оценка параметров тренажёров UroATOM и PERC Mentor™
Table 3. Comparative evaluation of UroATOM and PERC Mentor™ simulators parameters

Характеристика и оценка <i>Characterization and evaluation</i>		UroATOM	PERC Mentor™	p
Реалистичность <i>Authenticity</i>	Отличная <i>Excellent</i>	31 (62,0%)	32 (64,0%)	0,9739
	Хорошая <i>Good</i>	14 (28,0%)	13 (26,0%)	
	Удовлетворительная <i>Moderate</i>	5 (10,0%)	5 (10,0%)	
Визуализация <i>Visualization</i>	Отличная <i>Excellent</i>	15 (30,0%)	24 (48,0%)	0,1587
	Хорошая <i>Good</i>	22 (44,0%)	19 (38,0%)	
	Удовлетворительная <i>Moderate</i>	11 (22,0%)	7 (14,0%)	
	Плохая <i>Poor</i>	2 (4,0%)	–	
Обратная связь <i>Feedback</i>	Отличная <i>Excellent</i>	23 (46,0%)	18 (36,0%)	0,0598
	Хорошая <i>Good</i>	20 (40,0%)	16 (32,0%)	
	Удовлетворительная <i>Moderate</i>	5 (10,0%)	15 (30,0%)	
	Плохая <i>Poor</i>	2 (4,0%)	–	
	Очень плохая <i>Very poor</i>	–	1 (2,0%)	
Удобство <i>Convenience</i>	Отличная <i>Excellent</i>	39 (78,0%)	17 (34,0%)	0,0001
	Хорошая <i>Good</i>	8 (16,0%)	18 (36,0%)	
	Удовлетворительная <i>Moderate</i>	3 (6,0%)	14 (28,0%)	
	Плохая <i>Poor</i>	–	1 (2,0%)	
Полезность <i>Utility</i>	Отличная <i>Excellent</i>	40 (80,0%)	33 (66,0%)	0,2020
	Хорошая <i>Good</i>	9 (18,0%)	13 (26,0%)	
	Удовлетворительная <i>Moderate</i>	1 (2,0%)	4 (8,0%)	
Стоимость <i>Cost</i>	Отличная <i>Excellent</i>	39 (78,0%)	–	< 0,0001
	Хорошая <i>Good</i>	10 (20,0%)	1 (2,0%)	
	Удовлетворительная <i>Moderate</i>	1 (2,0%)	11 (22,0%)	
	Плохая <i>Poor</i>	(0,0%)	32 (64,0%)	
	Очень плохая <i>Very poor</i>	(0,0%)	6 (12,0%)	

В таблице 3 представлены результаты сравнения показателей обоих тренажёров, согласно которым было отмечено, что тренажёр УроАТОМ оценили как более удобный в использовании ($p = 0,0001$) и как более дешёвый ($p < 0,0001$).

Далее нами был проведён анализ показателей пункции ЧЛС «начинающими» специалистами до и после тренировки на тренажёре УроАТОМ.

Среднее время пункции «начинающих» до тренировки на тренажёре УроАТОМ составило $220,3 \pm 25,1$ секунд, после тренировки — $141,3 \pm 17,9$ секунд (рис. 4). Показатель времени пункции улучшился на 79

секунд. При сравнительном анализе нами было установлено статистически значимо большее время на выполнение пункции до тренировки ($p < 0,0001$).

Среднее время рентгеноскопии «начинающих» до тренировки на тренажёре УроАТОМ составило $152,1 \pm 17,31$ секунд, после тренировки — $111,2 \pm 17,5$ секунд (рис. 5). Показатель времени рентгеноскопии улучшился на 40,9 секунд после практики на тренажёре. При сравнительном анализе нами было установлено статистически значимо большее время рентгеноскопии до тренировки ($p < 0,0001$).

Среднее количество попыток пункции

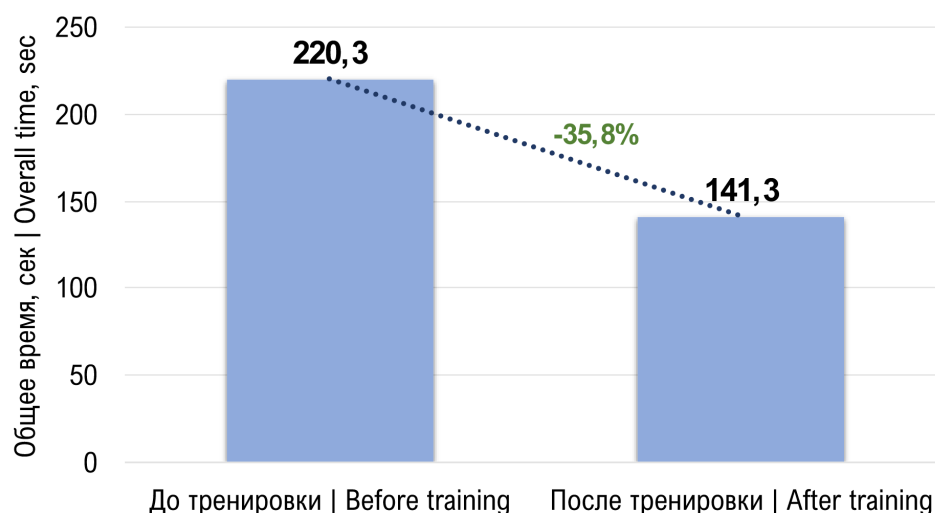


Рисунок 4. Оценка времени пункции в группе «начинающих» специалистов при обучении на тренажёре УроАТОМ: общее время пункции до и после тренировки с анализом изменения времени пункции после тренировки (%)

Figure 4. Evaluation of puncture time in the group of "beginners" specialists during training on the UroATOM simulator: overall puncture time before and after training and dynamics of puncture time after training (%)

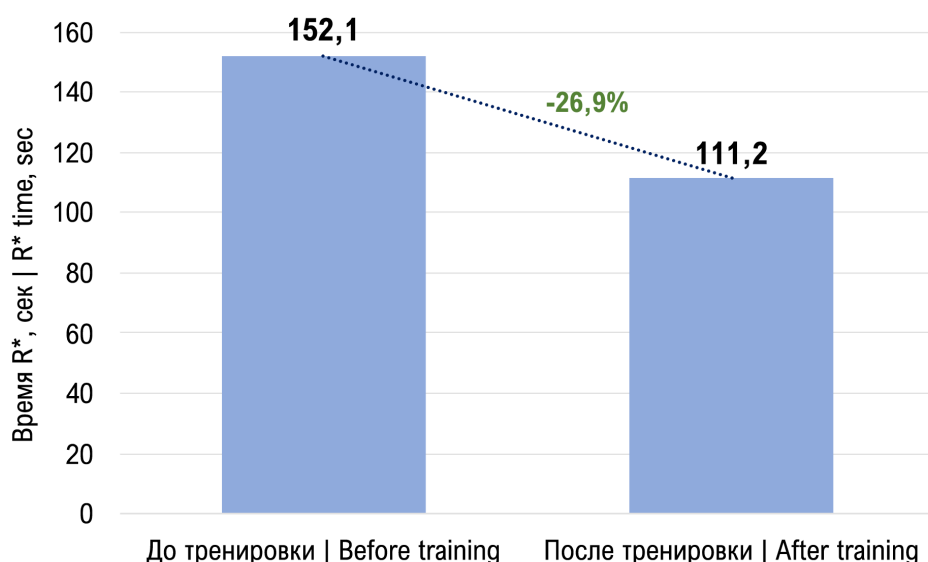


Рисунок 5. Оценка времени рентгеноскопии в группе «начинающих» специалистов при обучении на тренажёре УроАТОМ: общее время рентгеноскопии до и после тренировки с анализом изменения времени рентгеноскопии после тренировки (%)

Figure 5. Evaluation of fluoroscopy time in the group of "beginners" specialists during training on the UroATOM simulator: overall fluoroscopy time before and after training and dynamics of fluoroscopy time after training (%).

в группе «начинающих» до тренировки на тренажёре УроАТОМ составило $2,80 \pm 0,91$, после тренировки — $1,40 \pm 0,65$ (рис. 6). Количество попыток пункции после тренировки на тренажёре УроАТОМ в группе «начинающих» уменьшилось на 1,4. При сравнительном анализе нами было установлено статистически значимое уменьшение количества попыток пункции ($p = 0,0002$).

Среднее количество затраченного кон-

траста в группе «начинающих» до тренировки на тренажёре УроАТОМ составило $22,20 \pm 8,91$ мл, после тренировки — $16,80 \pm 6,27$ мл (рис. 7). Количество затраченного контраста после тренировки на тренажёре УроАТОМ в группе «начинающих» уменьшилось на 5,4 мл. При сравнительном анализе нами было установлено статистически значимое уменьшение количества затраченного контраста ($p = 0,0221$).

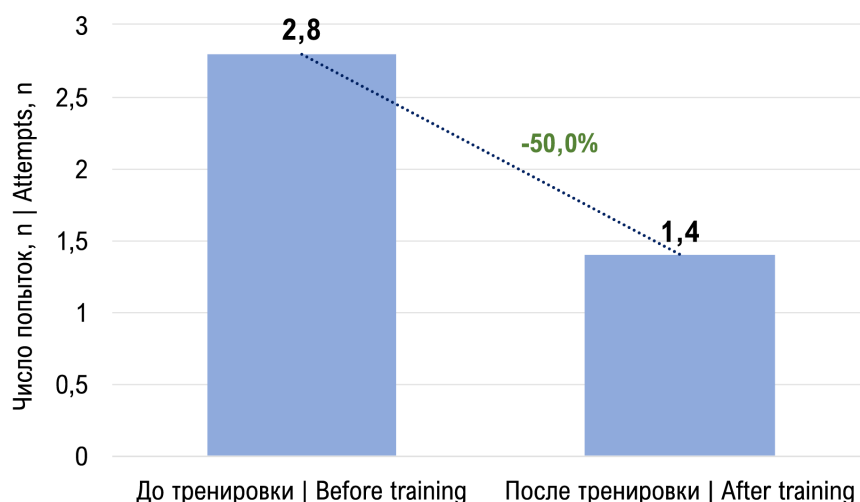


Рисунок 6. Оценка количества попыток пункции в группе «начинающих» специалистов при обучении на тренажёре УроАТОМ: общее количество попыток пункции до и после тренировки с анализом изменения количества попыток пункции после тренировки

Figure 6. Evaluation of the number of puncture attempts in the group of "beginners" specialists during training on the UroATOM simulator: mean number of puncture attempts before and after training and dynamics of mean number of puncture attempts after training (%)

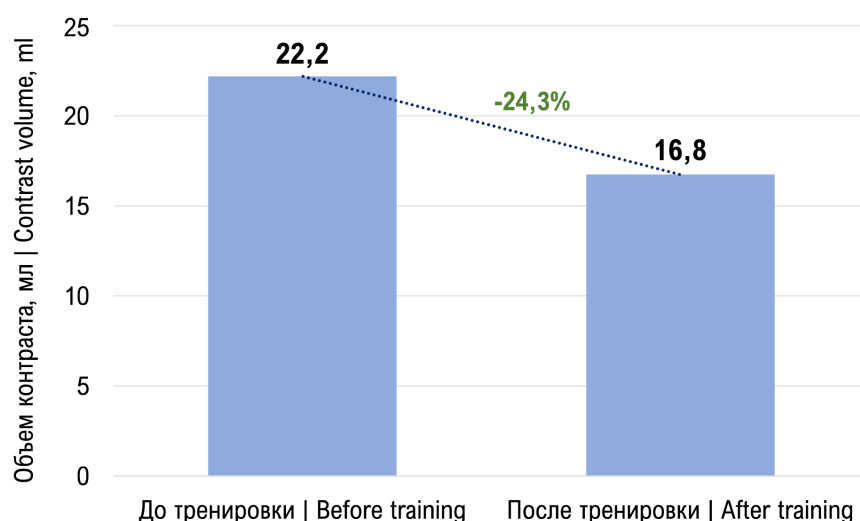


Рисунок 7. Оценка объёма затраченного контраста в группе «начинающих» специалистов при обучении на тренажёре УроАТОМ: общий объём затраченного контраста до и после тренировки с анализом изменения объёма затраченного контраста после тренировки (%)

Figure 7. Evaluation of the contrast volume in the group of "beginners" specialists during training on the UroATOM simulator: total contrast volume before and after training and dynamics of contrast volume after training (%)

Обсуждение

На сегодняшний день в хирургическом лечении мочекаменной болезни предпочтение отдаётся малоинвазивным эндоскопическим методам [8 – 10]. ПНЛ является методом выбора удаления крупных (более 2 см) и коралловидных камней [11, 12]. Однако ПНЛ имеет достаточно крутую кривую обучения: требуется более 120 операций для достижения «экспертного» плато [13]. Основная сложность заключается в при-

обретении навыков пункции ЧЛС почки [14]. Обучение хирургическим навыкам традиционно проходило самостоятельно в рамках модели ученичества до тех пор, пока в 1904 году William Halstead предложил так называемую модель ротационной ординатуры. В этой модели выпускники медицинских вузов проходят обучение в больнице, где им сначала даются простые задачи. По мере развития необходимых навыков учащимся даются задания,

требующие все большей ответственности, кульминацией которых является период почти полной хирургической автономии. Однако основным недостатком этой модели является отсутствие объективности в оценке технических навыков ординатора и обучение непосредственно на пациентах [15]. В настоящее время для улучшения хирургических навыков в тандеме с классической моделью обучения широко используются симуляторы, которые позволяют совершенствовать свои навыки, не ставя под угрозу здоровье и жизнь пациента [16, 17]. Доступными симуляторами являются небиологические модели, модели виртуальной реальности (VR), модели животных и обучение на трупах [18]. Небиологические модели широко распространены из-за своей относительно невысокой стоимости. Модели VR обеспечивают хорошую визуализацию и тактильную обратную связь, но малодоступны из-за дороговизны, связанной с приобретением оборудования и его техническим обслуживанием [19]. Из моделей животных чаще всего используют лабораторных свиней. Это хорошая практика с точки зрения визуализации, тактильной обратной связи и реалистичности, однако она слабо распространена из-за этических соображений и дороговизны, связанной с содержанием животных и их последующей утилизацией [20].

«Идеальный» хирургический симулятор должен позволять проводить практику в безопасной для пациента среде и эффективно переносить изученную хирургическую технику на пациента. В литературе лишь небольшое количество публикаций посвящено сравнительной характеристике симуляторов, в основном это обзорные работы о тренажёрах *in vivo*, биологических и основанных на PC-VR [21]. Это подчёркивает необходимость определения оптимального варианта, подходящего для повсеместного обучения эндоурологов.

В настоящее время в РФ представлены два основных варианта тренажёров-симуляторов для отработки навыка пункции ЧЛС под рентгеноскопическим контролем: отечественный тренажёр УроАТОМ и PERC MentorTM. Мы провели сравнительное исследование основных параметров, а также

оценили полезность тренажёра УроАТОМ среди начинающих специалистов. УроАТОМ имел одинаковую оценку как среди начинающих, так и среди опытных специалистов, что говорит о воспроизводимости исследуемых параметров и его универсальности, тогда как PERC MentorTM по-разному оценивался в исследуемых группах. Также УроАТОМ отличала более низкая стоимость и удобство использования в отличие от PERC MentorTM. Проведённое исследование с тренажёром УроАТОМ среди начинающих специалистов продемонстрировало сокращение времени, затрачиваемого на пункцию, количество попыток пункции и объём контрастного вещества.

Таким образом, практика на тренажёре УроАТОМ позволила бы избежать дополнительных затрат системы здравоохранения, повысить качество оказания медицинской помощи путём уменьшения кривой обучения. Это показывает перспективы тренажёра как образовательного инструмента. Безусловно, необходимо разработать надлежащую утверждённую учебную программу для обучения процедуре и подготовки инструкторов.

У модели УроАТОМ есть ряд определённых, ограничений: отсутствие воспроизведения дыхательных движений и необходимость использования реального рентгеноскопического аппарата. Однако, на наш взгляд, данные ограничения не являются критическими: проблема дыхательных экскурсий решается периодическим апноэ во время операции при необходимости, а использование реального рентгеноскопического аппарата погружает обучаемого в реалистичную операционную среду.

Заключение

Использование тренажёров для освоения навыка пункции под рентгеноскопическим контролем является эффективным способом преодоления кривой обучения без риска для пациента. Отечественный тренажёр УроАТОМ является качественным и наиболее доступным среди имеющихся симуляторов. Необходимо и дальше внедрять обучение на симуляторах в образовательные системы на государственном уровне.

Список литературы | References

1. Alken P. Percutaneous nephrolithotomy - the puncture. BJU Int. 2022;129(1):17-24. DOI: 10.1111/bju.15564
2. Гаджиев Н.К., Обидняк В.М., Горелов Д.С., Малхасян В.А., Акопян Г.Н., Мазуренко Д.А., Харчилава Р.Р., Петров С.Б., Мартов А.Г. Осложнения перкутанной нефролитотрипсии: диагностика и лечение. Урология. 2020;(5):139-149. Gadzhiev N.K., Obidnyak V.M., Gorelov D.S., Malkhasyan V.A., Akopyan G.N., Mazurenko D.A., Kharchilava R.R., Petrov S.B., Martov A.G. Complications after PCNL: diagnosis and management. Urologiia. 2020;(5):139-149. (In Russian) DOI: 10.18565/urology.2020.5.139-148
3. Цзэн Г., Чжун В., Маццон Д., Чун С., Пирл М., Агравал М., Скоффон Ч.М., Фиори К., Гекке 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. Zeng G., Zhong W., Mazzon G., Choong S., Pearle M., Agrawal M., Scoffone C.M., Fiori C., Gökce M.I., Lam W., Petkova K., Sabuncu K., Gadzhiev N.K., Pietropaolo A., Emiliani E., Sarica K. International alliance of Urolithiasis (IAU) guideline on percutaneous nephrolithotomy. Urology Herald. 2022;10(4):179-200. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-179-200
4. Sampaio FJ. Renal anatomy. Endourologic considerations. Urol Clin North Am. 2000;27(4):585-607, vii. DOI: 10.1016/s0094-0143(05)70109-9
5. Noureldin YA, Andonian S. Simulation for Percutaneous Renal Access: Where Are We? J Endourol. 2017;31(S1):S10-S19. DOI: 10.1089/end.2016.0587
6. Guglielmetti GB, Danilovic A, Torricelli FC, Coelho RF, Mazucchi E, Srougi M. Predicting calyceal access for percutaneous nephrolithotomy with computed tomography multiphase reconstruction. Clinics (Sao Paulo). 2013;68(6):892-5. DOI: 10.6061/clinics/2013(06)27
7. Fernström I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. Scand J Urol Nephrol. 1976;10(3):257-9. DOI: 10.1080/21681805.1976.11882084
8. Pietropaolo A, Proietti S, Geraghty R, Skolarikos A, Papat-soris A, Liatsikos E, Somani BK. Trends of 'urolithiasis: interventions, simulation, and laser technology' over the last 16 years (2000-2015) as published in the literature (PubMed): a systematic review from European section of Uro-technology (ESUT). World J Urol. 2017;35(11):1651-1658. DOI: 10.1007/s00345-017-2055-z
9. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
10. Гулиев Б.Г., Комяков Б.К., Талышинский А.Э., Стецки Е.О., Вердиев Н.Д. Сравнительный анализ результатов стандартной и миниперкутанной нефролитотрипсии при коралловидных камнях. Вестник урологии. 2022;10(2):32-42. Guliev B.G., Komyakov B.K., Talyshinskiy A.E., Stetsik E.O., Verdiev N.D. Comparative analysis of the results of standard and minipercutaneous nephrolithotripsy for staghorn stones. Urology Herald. 2022;10(2):32-42. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-2-32-42
11. Sadiq AS, Atallah W, Khusid J, Gupta M. The Surgical Technique of Mini Percutaneous Nephrolithotomy. J Endourol. 2021;35(S2):S68-S74. DOI: 10.1089/end.2020.1080
12. Попов С.В., Орлов И.Н., Сытник Д.А., Раджабов Р.М. Ретроградная интратанальная хирургия при камнях почек более двух сантиметров. Вестник урологии. 2022;10(3):98-105. Popov S.V., Orlov I.N., Sytnik D.A., Radzhabov R.M. Retrograde intrarenal surgery for kidney stones larger than two centimetres. Urology Herald. 2022;10(3):98-105. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-98-105
13. Negrete-Pulido O, Molina-Torres M, Castaño-Tostado E, Loske AM, Gutiérrez-Aceves J. Percutaneous renal access: the learning curve of a simplified approach. J Endourol. 2010;24(3):457-60. DOI: 10.1089/end.2009.0210
14. Saluk J, Ebel J, Rose J, Posid T, Sourial M, Knudsen B. Fellowship training in endourology: Impact on percutaneous nephrolithotomy access patterns. Can Urol Assoc J. 2022;16(2):E76-E81. DOI: 10.5489/cuaj.7339
15. Bridges M, Diamond DL. The financial impact of teaching surgical residents in the operating room. Am J Surg. 1999;177(1):28-32. DOI: 10.1016/s0002-9610(98)00289-x
16. Reznick RK, MacRae H. Teaching surgical skills--changes in the wind. N Engl J Med. 2006;355(25):2664-9. DOI: 10.1056/NEJMra054785
17. Талышинский А.Э., Гулиев Б.Г., Мишвелов А.Е., Агагюлов М.У., Андриянов А.А. Симулятор виртуальной реальности для развития навыков пространственного ориентирования во время ретроградной интратанальной пиелоскопии. Вестник урологии. 2023;11(1):100-107. Talyshinskiy A.E., Guliev B.G., Mishvelov A.E., Agagyulov M.U., Andriyanov A.A. Virtual reality simulator for developing spatial skills during retrograde intrarenal pyeloscopy. Urology Herald. 2023;11(1):100-107. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-100-107
18. Bozzini G, Maltagliati M, Berti L, Vismara R, Sanguedolce F, Crisci A, Fiore GB, Redaelli A, Pastore AL, Gozen A, Breda A, Scoffone C, Ahmed K, Mueller A, Gidaro S, Liatsikos E. Development and Validation of a Novel Skills Training Model for PCNL, an ESUT project. Acta Biomed. 2022;93(4):e2022254. DOI: 10.23750/abm.v93i4.11821
19. Aydın A, Baig U, Al-Jabir A, Sarica K, Dasgupta P, Ahmed K. Simulation-Based Training Models for Urolithiasis: A Systematic Review. J Endourol. 2021;35(7):1098-1117. DOI: 10.1089/end.2020.0408
20. Kyriazis I, Kallidonis P, Kyrkopoulou E, Spinos T, Liatsikos E. Hands on wet lab and live surgery training in PCNL: Any impact to surgical skills of attending surgeons? Arch Ital Urol Androl. 2022;94(3):300-304. DOI: 10.4081/aiua.2022.3.300
21. Favorito LA, Logsdon NT. Editorial Comment: Validity of a patient-specific percutaneous nephrolithotomy (PCNL) simulated surgical rehearsal platform: impact on patient and surgical outcomes. Int Braz J Urol. 2022;48(4):724-725. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2022.04.03

Сведения об авторах

Нариман Казиханович Гаджиев — д-р мед. наук; заместитель директора по медицинской части (урология) Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-6255-0193>

nariman.gadjiev@gmail.com

Дмитрий Сергеевич Горелов — врач-уролог отделения дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-7592-8167>

dsgorelov@mail.ru

Александра Андреевна Мищенко — врач-уролог отделения дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-7939-4062>

amischenko995@gmail.com

Владислав Павлович Бритов — д-р тех. наук, профессор; заведующий кафедрой оборудования и робототехники переработки пластмасс ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет)»

Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-5633-9164>

deaf14@rambler.ru

Реваз Ревазович Харчилава — канд. мед. наук; директор учебного центра врачебной практики «Praxi Medica» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Москва, Россия

<https://orcid.org/0009-0001-6149-6041>

dr.revaz@gmail.com

Сергей Борисович Петров — д-р мед. наук, профессор; руководитель НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>

petrov-uro@yandex.ru

Эльдар Фаридович Шарафутдинов — ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России

Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0009-0005-3949-5674>

sharafel@gmail.com

Дмитрий Дмитриевич Шкарупа — д-р мед. наук; директор Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-0489-3451>

shkarupa.dmitry@mail.ru

Information about the authors

Nariman K. Gadzhiev — M.D., Dr.Sc.(Med); Deputy CEO for Medical Care Organization, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies (SPSU Hospital), St. Petersburg State University

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-6255-0193>

nariman.gadjiev@gmail.com

Dmitry S. Gorelov — M.D.; Urologist, ESWL and Endovideosurgery Division, Research Center of Urology, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-7592-8167>

dsgorelov@mail.ru

Alexandra A. Mishchenko — M.D.; Urologist, ESWL and Endovideosurgery Division, Research Center of Urology, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-7939-4062>

amischenko995@gmail.com

Vladislav P. Britov — Dr.Sc. (Engineering), Full Prof., Head, Dept. of Equipment and Technology of Plastics Processing, St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University)

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-5633-9164>

deaf14@rambler.ru

Revaz R. Kharchilava — M.D., Cand.Sc.(Med), Director, "Praxi Medica" Medical Practice Training Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0009-0001-6149-6041>

dr.revaz@gmail.com

Sergey B. Petrov — M.D., Dr.Sc.(Med); Full Prof.; Head, Research Center of Urology, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>

petrov-uro@yandex.ru

Eldar F. Sharafutdinov — M.D.; Assist.Prof., Dept. of Urology, St. Petersburg State Pediatric Medical University

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0009-0005-3949-5674>

sharafel@gmail.com

Dmitry D. Shkarupa — M.D., Dr.Sc.(Med); Director, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies (SPSU Hospital), St. Petersburg State University

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-0489-3451>

shkarupa.dmitry@mail.ru



Гендерные различия и их влияние на эффективность уретероскопических вмешательств

© Сергей В. Котов^{1, 2, 3}, Александр А. Неменов^{1, 4}, Роман А. Перов^{1, 4},
Никита М. Соколов¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова [Москва, Россия]

² Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» [Москва, Россия]

³ Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова [Москва, Россия]

⁴ Городская клиническая больница им. С. С. Юдина [Москва, Россия]

Аннотация

Введение. Мочекаменная болезнь (МКБ), исторически считавшаяся преимущественно мужским заболеванием, за последние десятилетия демонстрирует увеличение количества новых случаев со стороны женского населения. При оценке осложнений учитываются такие факторы, как локализация, размер, плотность конкремента, продолжительность операции, предшествующие методы дренирования, а изучение различий по половому признаку ранее не являлось первостепенной задачей.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ периоперационных показателей у пациентов с МКБ в зависимости от гендерной принадлежности.

Материалы и методы. В исследование включены 300 пациентов с МКБ, которым были выполнены уретероскопические вмешательства. В зависимости от пола пациенты разделены на две группы — 194 (64,7%) мужчины (группа 1) и 106 (35,3%) женщин (группа 2). В группах изучали такие показатели, как возраст, рост, вес, индекс массы тела, наличие сопутствующей патологии, семейный анамнез МКБ, характер течения заболевания, степень выраженности почечной колики, время обращения в стационар, физико-химические свойства мочи, параметры общего анализа крови, а также размер, плотность и локализация конкрементов. Определяли отличия в необходимости предварительного стентирования, видах оперативного вмешательства, их продолжительности и характере послеоперационных осложнений с использованием классификаций PULS (Postureteroscopic Lesion Scale), Satava и Clavien-Dindo.

Результаты. В первые 24 часа с момента заболевания за специализированной помощью обращаются 54,1% мужчин и только 37,7% женщин ($p = 0,008$). Размеры конкремента больше среди пациентов женского пола, как и плотность конкремента. Среди пациентов мужского и женского пола расположение камня в верхней трети мочеточника отмечено в 14,4% и 18,9% случаев, в средней трети — в 18% и 6,6% ($p = 0,005$), в нижней трети — в 36,1% и 49,1% ($p = 0,04$), в интрамуральном отделе — в 28,9% и 21,7% соответственно. Продолжительность оперативного вмешательства в обеих группах не различалась. Установка внутреннего мочеточникового стента выполнена 37 (19,1%) пациентам мужского пола и 14 (13,2%) пациентам женского пола. Согласно специализированным шкалам оценки постуретероскопических осложнений PULS и Satava процент осложнений в группах 1 и 2 составил 2,1 и 2,8 и 4,1 и 9,4 ($p = 0,03$) соответственно. Достижение статуса «stone-free» среди пациентов группы 1 наблюдалось в 93,8%, среди пациентов группы 2 — в 88,7%.

Заключение. Развитие почечной колики меньшей степени интенсивности среди пациентов женского пола побуждает их обращаться за медицинской помощью в отсроченный период. Принимая во внимание факт, что в данной группе пациентов размер и плотность конкремента больше, выполнение уретероскопических вмешательств сопряжено с большим количеством осложнений.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; почечная колика; гендерная принадлежность; уретероскопические вмешательства; постуретероскопические осложнения

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (Форталеа, Бразилия, октябрь 2013). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** С.В. Котов — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, научное редактирование; А.А. Неменов — разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Р.А. Перов — обзор литературы, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи; Н.М. Соколов — обзор литературы, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных.

Поступила в редакцию: 19.03.2023. **Принята к публикации:** 11.07.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

✉ **Корреспондирующий автор:** Александр Александрович Неменов; nemenov.a@mail.ru

Для цитирования: Котов С.В., Неменов А.А., Перов Р.А., Соколов Н.М. Гендерные различия и их влияние на эффективность уретероскопических вмешательств. *Вестник урологии*. 2023;11(3):35-43. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-35-43.

Gender-related differences and its effects on ureteroscopy success

© Sergey V. Kotov^{1, 2, 3}, Alexander A. Nemenov^{1, 4}, Roman A. Perov^{1, 4},
Nikita M. Sokolov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) [Moscow, Russian Federation]

² "Kommunarka" Moscow Multidisciplinary Clinical Centre [Moscow, Russian Federation]

³ Pirogov City Clinical Hospital No.1 [Moscow, Russian Federation]

⁴ Yudin City Clinical Hospital [Moscow, Russian Federation]

Abstract

Introduction. The prevalence of urinary stone disease (USD) historically considered a predominantly male disease. It has been rising over the last several decades with the rate of increase being higher among females. However, factors such as stone localisation, size, and density are usually analysed in post-ureteroscopic complications, and reports on gender-specific differences in the treatment of USD are scarce.

Objective. To investigate the impact of gender differences on treatment success, intraoperative and postoperative complications in patients undergoing ureteroscopy.

Materials & methods. A total of 300 patients with USD, who were performed ureteroscopic interventions in the period from September 2021 to November 2022 in Yudin City Clinical Hospital. Depending on gender, patients were divided into two groups — 194 (64.7%) men and 106 (35.3%) women. Recurrent USD was observed in 71 (36.6%) cases in Group I and in 45 (42.5%) cases in Group II, with an average recurrence time of 4.3 and 6.3 years, respectively. Male and female patients have had stone location in the upper third in 14.4% and 18.9% of cases, in the middle third in 18% and 6.6% ($p = 0.005$), in the lower third in 36.1% and 49.1% ($p = 0.04$), in the intramural ureter in 28.9% and 21.7%, and in several localisations in 2.6% and 3.8% of cases, respectively.

Results. The duration of surgery did not differ in both groups and composed 41.6 minutes. Internal ureteral stent placement was in 37 (19.1%) male patients and in 14 (13.2%) female patients. Based on specialised post-ureteroscopic lesion scales such as PULS and Satava, the percentage of complications in Groups I and II was 2.1 and 2.8 and 4.1 and 9.4 ($p = 0.03$) respectively.

Conclusion. The development of acute renal colic in women with patients less intensity than in the male group leads to hospitalisation in the delayed period. In female patients, the number of post-ureteroscopic complications has higher rates due to the size and density of the stone and its location.

Keywords: urolithiasis; acute renal colic; gender differences; ureteroscopy; post-ureteroscopic complications

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). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** S.V. Kotov — study concept, study concept development, data analysis, scientific editing; A.A. Nemenov — study design development, literature review, data acquisition, data analysis, statistical data processing, drafting the manuscript; R.A. Perov — literature review, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; N.M. Sokolov — literature review, data acquisition, data analysis, statistical data processing.

✉ **Corresponding author:** Alexander A. Nemenov; nemenov.a@mail.ru

Received: 03/19/2023. **Accepted:** 07/11/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Kotov S.V., Nemenov A.A., Perov R.A., Sokolov N.M. Gender-related differences and its effects on ureteroscopy success. *Urology Herald*. 2023;11(3):35-43. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-35-43.

Введение

С течением времени исследования гендерных различий плотно интегрировались во всех областях медицины [1]. Мочекаменная болезнь (МКБ), исторически считавшаяся преимущественно мужским заболеванием, за последние десятилетия демонстрирует увеличение количества новых случаев со стороны женского населения [2]. На территории Российской Федерации с 2005 по 2019 годы отмечается прирост заболеваемости МКБ на 35,5% [3]. Несмотря на это, исследования, посвящённые раз-

личному подходу к диагностике и лечению мужчин и женщин, немногочисленны.

Уретероскопические вмешательства кардинально изменили тактику ведения пациентов с камнями мочеточника, демонстрируя показатель эффективности в 87% [4]. При оценке осложнений лечения учитывают такие факторы, как локализация, размер и плотность конкремента, продолжительность операции, предшествующие методы дренирования, а изучение различий по половому признаку не является первостепенной задачей анализа [5, 6].

Цель исследования. Провести сравнительный анализ периоперационных показателей у пациентов с МКБ в зависимости от гендерной принадлежности.

Материалы и методы

В исследование включены 300 пациентов с МКБ, которым в период с сентября 2021 года по ноябрь 2022 года на базе Городской клинической больницы им. С.С. Юдина были выполнены уретероскопические вмешательства.

В зависимости от пола пациенты были разделены на две группы — 194 (64,7%) мужчины (группа 1) и 106 (35,3%) женщин (группа 2).

В группах изучали возраст и антропометрические данные пациентов, наличие сопутствующей патологии, семейный анамнез МКБ и характер течения заболевания. Выполняли оценку периода времени обращения в стационар, степени выраженности почечной колики с помощью валидизированных шкал и опросников, а также анализ необходимости предварительного стентирования. При помощи мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) проводили определение локализации, размера и плотности конкремента. Также в зависимости от гендерной принадлежности изучали физико-химические свойства мочи и параметры общего анализа крови. Определяли отличия в видах оперативного вмешательства, их продолжительности и характере послеоперационных осложнений с использованием классификаций PULS (Postureteroscopic Lesion Scale), Satava и Clavien-Dindo.

Статистический анализ. Организацию и статистическую обработку данных выполняли с использованием «Microsoft Office Excel 2010» («Microsoft Corp.», Redmond, WA, USA) и пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistics ver. 22» («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Все анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные вносили в базу данных на основе Microsoft Excel, разработанную автором, и обрабатывали методами вариационной статистики. После проверки данных на нормальность распределения для сравнения показателей использовали t-критерий Student, а при отсутствии нормального распределения — U-тест Mann-Whitney. Статистически зна-

чимыми считали различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и $p < 0,01$ (99% уровень значимости).

Результаты

Несмотря на различия в антропометрических данных средний показатель индекса массы тела в обеих группах не различался. Повторный эпизод МКБ наблюдался у 71 (36,6%) пациента группы 1 и в 45 (42,5%) случаях в группе 2 со средним сроком рецидива 4,3 и 6,3 лет соответственно. Среди пациентов мужского и женского пола расположение камня в верхней трети мочеточника было в 14,4% и 18,9% случаев, в средней трети — в 18% и 6,6% ($p = 0,005$), в нижней трети — в 36,1% и 49,1% ($p = 0,04$), в интрамуральном отделе — в 28,9% и 21,7%, а в 2,6% и 3,8% случаях соответственно было несколько локализаций. Выполнение уретероскопических вмешательств без предварительного стентирования было возможно у 68 (35,1%) пациентов группы 1 и у 19 (17,9%) пациентов группы 2 ($p = 0,002$). Сравнительные характеристики групп представлены в таблице 1.

Продолжительность оперативного вмешательства в обеих группах не различалась и составила 41,6 и 41,9 минут соответственно. Преимущественным видом анестезии в 96% случаев являлась спинномозговая. Интраоперационно было принято решение об установке внутреннего мочеточникового стента 37 (19,1%) пациентам мужского пола и 14 (13,2%) женского пола. Временные методы дренирования мочевыводящих путей применены в 157 (80,9%) и 92 (86,8%) случаях соответственно. Статус «stone-free» среди пациентов группы 1 достигнут в 93,8%, среди пациентов группы 2 — в 88,7%.

Также проводилась оценка корреляции выполнения операции в зависимости от времени суток, однако взаимосвязи с полученными осложнениями в ходе изучения не было.

У лиц мужского пола согласно специализированной шкале оценки постуретероскопических осложнений PULS нежелательные события наблюдались в 2,1% случаев, согласно модифицированной классификации интраоперационных уретероскопических осложнений Satava — в 4,1%, согласно шкале Clavien-Dindo — в 3,6% случаев. Среди пациентов женского пола осложнения по

шкале PULS составили 2,8%, по классификации Satava — 9,4% и по шкале Clavien-Dindo — 10,4% случаев.

Время удаления мочеочечникового катетера или стента с экстракционной нитью, а также внутреннего мочеочечникового стента, применявшегося с целью длительного дренирования, в обеих группах

существенно не различалось. Меньшее количество повторных обращений и госпитализаций наблюдалось со стороны пациентов мужского пола. Сравнительные характеристики групп по видам оперативного вмешательства, осложнениям и послеоперационным результатам представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов до начала оперативного лечения
Table 1. Main characteristics of patients before ureteroscopy

Показатели <i>Characteristics</i>	Мужчины <i>Male</i> (n = 194)	Женщины <i>Female</i> (n = 106)	p
Средний возраст (min – max), лет <i>Mean age (min – max), years</i>	48,2 (22 – 83)	50,6 (23 – 86)	
Средний индекс массы тела (min – max), кг/м ² <i>Mean Body Mass Index (min – max), kg/m²</i>	27,7 (17,5 – 37,1)	27,5 (20,2 – 40,4)	
Рост, см <i>Height, cm</i>	177,3	163,9	
Вес, кг <i>Weight, kg</i>	87,3	73,9	
Сопутствующая патология, n (%) <i>Comorbidities, n (%)</i>	63 (32,4)	46 (43,3)	
Семейный анамнез МКБ, n (%) <i>Family history of urolithiasis, n (%)</i>	16 (8,2)	12 (11,3)	
Рецидив МКБ, n (%) <i>Recurrence of urolithiasis, n (%)</i>	71 (36,6)	45 (42,5)	
Среднее время до рецидива, лет <i>Time before recurrence, years</i>	4,3	6,3	
Период времени до обращения в стационар, n (%) <i>Time before admission, n (%)</i>			
< 24 часов <i>< 24 hours</i>	105 (54,1)	40 (37,7)	0,008
от 24 до 72 часов <i>24 to 72 hours</i>	32 (16,5)	16 (15,1)	
> 72 часов <i>> 72 hours</i>	57 (29,4)	50 (47,2)	0,003
Сумма баллов ВАШ боли <i>Total Visual Analog Scale (VAS) Score</i>	6,9	6,6	
Сумма баллов ЦРШ боли <i>Numeric Pain Intensity Scale (NRS)</i>	7,3	7,1	
Локализация конкремента в мочеочечнике, n (%) <i>Stone localisation in the ureter, n (%)</i>			
Верхняя треть <i>Upper third</i>	28 (14,4)	20 (18,9)	
Средняя треть <i>Middle third</i>	35 (18)	7 (6,6)	0,005
Нижняя треть <i>Lower third</i>	70 (36,1)	52 (49,1)	0,04
Интрамуральный отдел <i>Intramural ureter</i>	56 (28,9)	23 (21,7)	
Несколько локализаций <i>Several localisations</i>	5 (2,6)	4 (3,8)	
Размер конкремента, мм <i>Stone size, mm</i>			
Длина в аксиальной плоскости <i>Length in axial plane</i>	6,1	7,2	0,003
Ширина в аксиальной плоскости <i>Width in axial plane</i>	4,2	4,7	0,01

Таблица 1 (продолжение). Основные характеристики пациентов до начала оперативного лечения
Table 1 (continuation). Main characteristics of patients before ureteroscopy

Показатели Characteristics	Мужчины Male (n = 194)	Женщины Female (n = 106)	p
Длина в коронарной плоскости Length in coronal plane	6,2	7,4	0,002
Ширина в коронарной плоскости Width in coronal plane	4,5	5,0	0,02
Максимальная плотность, HU Maximum density, HU	+ 785,1	+ 867,2	
Средняя плотность, HU Mean density, HU	+ 456,3	+ 553,3	0,003
Лейкоцитоз, n (%) Leukocytosis, n (%)	151 (77,8)	76 (71,6)	
Лейкоцитурия, n (%) Leukocyturia, n (%)	47 (24,2)	64 (60,3)	
Относительная плотность мочи, n (%) Relative density of urine, n (%)			
< 1015 г/л g/l	3 (1,5)	6 (5,7)	
1015 – 1025 г/л g/l	30 (15,5)	29 (27,6)	0,01
> 1025 г/л g/l	161 (83)	70 (66,7)	0,002
Внутренний мочеточниковый стент, n (%) Ureteral stent placement, n (%)	126 (64,9)	87 (82,1)	0,002
Средний срок дренирования мочевыводящих путей до оперативного вмешательства, дни Mean time from upper urinary tract drainage to surgery, days	26,6	31,1	

Примечание. МКБ — мочекаменная болезнь; ВАШ — визуально аналоговая шкала; ЦРШ — цифровая (рейтинговая) шкала**Note.** USD — urinary stone disease; VAS — Visual Analog Scale; NRS — Numeric Pain Intensity Scale**Таблица 2.** Виды оперативного вмешательства и анализ послеоперационных осложнений
Table 2. Types of ureteroscopy and analysis of postoperative complications

Показатели Characteristics	Мужчины Male (n = 194)		Женщины Female (n = 106)		p
	n	%	n	%	
Виды оперативного вмешательства Вид оперативного вмешательства					
Уретеролитоэкстракция и установка внутреннего мочеточникового стента Ureteral stone extraction and ureteric stent placement	15	7,7	1	0,9	0,01
Контактная уретеролитотрипсия и установка внутреннего мочеточникового стента Ureteroscopy with laser lithotripsy and ureteric stent placement	22	11,3	13	12,3	
Уретеролитоэкстракция и установка внутреннего мочеточникового стента с ретракционной нитью Ureteral stone extraction and ureteric stent on extraction strings placement	8	4,1	6	5,7	
Уретеролитоэкстракция и установка мочеточникового катетера Ureteral stone extraction and ureteric catheter placement	59	30,4	27	25,5	
Контактная уретеролитотрипсия и установка мочеточникового катетера Ureteroscopy with laser lithotripsy and ureteric catheter placement	68	35,1	44	41,5	

Таблица 2 (продолжение). Виды оперативного вмешательства и анализ послеоперационных осложнений

Table 2 (continuation). Types of ureteroscopy and analysis of postoperative complications

Показатели Characteristics	Мужчины Male (n = 194)		Женщины Female (n = 106)		p
	n	%	n	%	
Контактная уретеролитотрипсия и установка внутреннего мочеточникового стента с ретракционной нитью Ureteroscopy with laser lithotripsy and ureteric stent on extraction string placement	22	11,3	15	14,2	
Послеоперационные осложнения (шкала PULS) Postoperative complications (PULS scale)					
Отсутствуют No complications	190	97,9	103	97,2	
Grade I	1	0,5	2	1,9	
Grade II	3	1,5	1	0,9	
Послеоперационные осложнения (шкала Satava) Postoperative complications (Satava scale)					
Отсутствуют No complications	186	95,9	96	90,6	
Grade I	1	0,5	1	0,9	
Grade IIa	4	2,1	1	0,9	
Grade IIb	3	1,5	8	7,5	0,02
Послеоперационные осложнения (шкала Clavien-Dindo) Postoperative complications (Clavien-Dindo scale)					
Отсутствуют No complications	187	96,4	102	96,2	
Clavien-Dindo I	2	1,0			
Clavien-Dindo III	5	2,6	4	3,0	

Примечание. Шкала PULS — Postureteroscopic Lesion Scale / Постуретероскопическая шкала повреждений

Note. PULS — Postureteroscopic Lesion Scale

Таблица 3. Основные интраоперационные показатели

Table 3. Main intraoperative parameters

Показатели * Characteristics *	Мужчины Male (n = 194)	Женщины Female (n = 106)
Сроки удаления мочеточникового катетера / стента с экстракционной нитью, дни Time before ureteric catheter / ureteric stent on extraction strings remove, days	1,9	2,0
Сроки удаления внутреннего мочеточникового стента, дни Time before ureteric stent remove, days	11,2	12,6
Продолжительность операции (min – max), мин Operation time (min – max), min	41,6 (10 – 170)	41,9 (10 – 140)
Послеоперационный койко-день Postoperative inpatient days	3,2	3,6

Примечание. * Показатели статистически сравнимы

Note. * Indicators are statistically comparable

Обсуждение

Риск камнеобразования в течение жизни составляет 12% для мужчин и 6% для женщин, а симптоматическому рецидиву МКБ подвержено 2 – 5% населения [7, 8].

Среди пациентов мужского и женского пола повторный эпизод МКБ наблюдался в 36,6% и 42,5% случаев со средним сроком формирования камня 4,3 и 6,3 лет соответственно. Приведённые данные нашего ис-

следования говорят о том, что рецидивный уролитиаз встречается чаще среди пациентов группы 2, однако временной интервал между двумя эпизодами МКБ меньше среди пациентов группы 1.

Существуют ли различия болевого синдрома среди мужчин и женщин? Известно, что эстрадиол и прогестерон оказывают проноцицептивное и антиноцицептивное действие на боль, однако тестостерон обладает большим анальгезирующим эффектом [9]. Средняя сумма баллов на момент госпитализации, согласно визуальной аналоговой шкале, среди мужчин составила 6,9, а среди женщин — 6,6 баллов, согласно цифровой (рейтинговой) шкале интенсивности боли — 7,3 и 7,1 балла соответственно. Пациенты группы 1 оценили степень интенсивности боли в 10 баллов в 35 (18%) случаях, пациенты группы 2 — в 7 (6,6%) случаях ($p = 0,005$). Учитывая вышеизложенные данные, несмотря на биофизиологические механизмы, болевой синдром при почечной колике более выражен среди пациентов мужского пола. Отсюда становится понятным, почему в первые 24 часа с момента заболевания 105 (54,1%) мужчин и только 40 (37,7%) женщин ($p = 0,008$) обращаются за специализированной помощью.

«Золотым стандартом» диагностики уролитиаза является МСКТ [10]. Однако K.M. Sternberg et al. (2016) в исследовании предикативной силы ретенции полостной системы по данным ультрасонографии на обнаружение камня среди пациентов с почечной коликой пришли к выводам, что данный метод диагностики не позволяет достоверно предсказать наличие или отсутствие конкремента в мочеточнике [11]. Среди пациентов групп 1 и 2 размер ретенции чашечно-лоханочной системы и мочеточника в верхней и средней третях не различался, однако в нижней трети дилатация составила 4,0 и 5,2 мм ($p = 0,05$) соответственно.

Размер конкремента вне зависимости от аксиальной или коронарной плоскости, по данным МСКТ, был больше среди пациентов женского пола, как и средняя и максимальная плотность конкремента. Выполнить одномоментную уретеролитоэкстракцию было возможно у 42,2% пациентов мужского пола и у 32,1% пациентов женского пола. Локализация, размер и плотность конкремента повлияли

на процентное соотношение выполнения экстракций и уретеролитотрипсий в двух группах соответственно.

Процент осложнений, полученных в ходе контактной уретеролитотрипсии, колеблется от 10 до 30% [12, 13]. В.В. Дутов и соавт. (2017) считают, что основными проблемами среди существующих шкал постуретероскопических осложнений являются низкая структурированность и отсутствие четкой терминологии, что не позволяет адекватно стадировать осложнения [14]. Согласно шкале PULS под первой степенью осложнений подразумевают поверхностные повреждения слизистой мочеточника, под второй — повреждение подслизистого слоя. В нашем исследовании осложнения Grade I наблюдались в 0,5% случаев среди пациентов группы 1 и в 1,9% случаев среди пациентов группы 2, Grade II — в 1,5% и 0,9% случаев соответственно.

При оценке осложнений с использованием модифицированной классификации интраоперационных осложнений Satava установлено, что нежелательные события отсутствовали в 95,9% случаев среди пациентов мужского пола и в 90,6% случаев среди пациентов женского пола, при этом степень повреждения IIb в группе 1 встречалась в 3 (1,5%) случаях, тогда как осложнения, требующие повторного эндоскопического вмешательства, среди пациентов группы 2 наблюдались в 8 (7,5%) случаях ($p = 0,02$). Таким образом вышеуказанной шкалой подтверждено, что осложнения наблюдаются чаще среди пациенток женского пола.

В исследовании J.A. Meneses et al. (2012) среди пациентов с рецидивным уролитиазом, которым не проводилась метафилактика МКБ, частота развития хронических болезней почек и частота рецидивов были выше, чем среди пациентов, которым проводился комплекс лечебно-профилактических мероприятий [15]. Несмотря на информированность пациентов групп 1 и 2, спектральный анализ конкремента выполнялся в 3,1% и 11,3% ($p = 0,009$), соблюдение специализированной диеты в 5,7% и 10,4%, аэробная нагрузка не менее 150 мин. в неделю в 16% и 17,9%, применение фитопрепаратов в 3,6% и 10,4% ($p = 0,02$) соответственно. Из чего следует, что пациенты женского пола более привержены соблюдению рекомендаций в послеоперационном периоде.

Закключение

Развитие почечной колики меньшей степени интенсивности среди пациентов женского пола побуждает обращаться за медицинской помощью в отсроченный период. Принимая во внимание тот факт, что

в данной группе пациентов размер и плотность конкремента больше, выполнение уретероскопических вмешательств сопряжено с большим количеством осложнений и достижением статуса «stone-free» в меньшем проценте случаев.

Список литературы | References

1. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И., Цуканов А.Ю., Плагин П.С., Неймарк А.Б., Раздорская М.В. Антропометрические характеристики больных хроническим рецидивирующим циститом. Вестник урологии. 2023;11(2):56-64. Kulchavenya E.V., Neimark A.I., Tsukanov A.Yu., Plugin P.S., Neimark A.B., Razdorskaya M.V. Anthropometric characteristics of patients suffering from chronic cystitis. Urology Herald. 2023;11(2):56-64. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-2-56-64
2. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. Kidney Int. 2003;63(5):1817-23. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00917.x
3. Просяников М.Ю., Войтко Д.А., Анохин Н.В., Павлов Е.Н., Германов Е.В., Илларионов О.С., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Современный взгляд на скрининг мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология. 2022;15(1):60-66. Prosyannikov M.Yu., Voytko D.A., Anokhin N.V., Pavlov E.N., Germanov E.V., Illarionov O.S., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. A modern view on the screening of urolithiasis. Experimental and Clinical Urology. 2022;15(1):60-66. (In Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-60-66
4. El-Nahas AR, El-Tabey NA, Eraky I, Shoma AM, El-Hefnawy AS, El-Assmy AM, Soliman S, Youssef RF, El-Kenawy MR, Shokeir AA, El-Kappany HA. Semirigid ureteroscopy for ureteral stones: a multivariate analysis of unfavorable results. J Urol. 2009;181(3):1158-62. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.167
5. Арбузов И.А., Феofilov И.В., Рахимов С.А., Чернега В.С. Интегральный критерий оценки эффективности лечения мочекаменной болезни методом литотрипсии. Вестник урологии. 2022;10(4):5-12. Arbuzov I.A., Feofilov I.V., Rakhimov S.A., Chernega V.S. Integral criterion for estimation the effectiveness of lithotripsy-treated urolithiasis. Urology Herald. 2022;10(4):5-12. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-05-12
6. Атдуев В.А., Абрамов Д.В., Дырдик М.Б., Данилов А.А., Ледаев Д.С., Гасраталиев В.Э., Строганов А.Б. Анализ факторов, влияющих на непосредственные результаты перкутанной нефролитотомии, выполняемой под ультразвуковым и эндовизуальным контролем. Вестник урологии. 2022;10(2):5-18. Atduev V.A., Abramov D.V., Dyrdik M.B., Danilov A.A., Ledyaev D.S., Gasratalliev V.E., Stroganov A.B. Percutaneous nephrolitholapaxy performed under ultrasound and endovisual guidance: evaluation of the factors affecting the immediate outcomes. Urology Herald. 2022;10(2):5-18. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-2-05-18
7. Curhan GC. Epidemiology of stone disease. Urol Clin North Am. 2007;34(3):287-93. DOI: 10.1016/j.ucl.2007.04.003
8. Wagner CA. Etiopathogenic factors of urolithiasis. Arch Esp Urol. 2021;74(1):16-23. (In English, Spanish) PMID: 33459618.
9. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. Br J Anaesth. 2013;111(1):52-8. DOI: 10.1093/bja/aet127
10. Fielding JR, Steele G, Fox LA, Heller H, Loughlin KR. Spiral computerized tomography in the evaluation of acute flank pain: a replacement for excretory urography. J Urol. 1997;157(6):2071-3. PMID: 9146582.
11. Sternberg KM, Pais VM Jr, Larson T, Han J, Hernandez N, Eisner B. Is Hydronephrosis on Ultrasound Predictive of Ureterolithiasis in Patients with Renal Colic? J Urol. 2016;196(4):1149-52. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.076
12. Youn JH, Kim SS, Yu JH, Sung LH, Noh CH, Chung JY. Efficacy and safety of emergency ureteroscopic management of ureteral calculi. Korean J Urol. 2012;53(9):632-5. DOI: 10.4111/kju.2012.53.9.632
13. Martov A, Gravas S, Etemadian M, Unsal A, Barusso G, D'Addessi A, Krambeck A, de la Rosette J; Clinical Research Office of the Endourological Society Ureteroscopy Study Group. Postoperative infection rates in patients with a negative baseline urine culture undergoing ureteroscopic stone removal: a matched case-control analysis on antibiotic prophylaxis from the CROES URS global study. J Endourol. 2015;29(2):171-80. DOI: 10.1089/end.2014.0470
14. Дутов В.В., Базаев В.В., Мамедов Э.А., Уренков С.Б., Подойницын А.А. Вопросы терминологии, систематизации и градации осложнений контактной уретеролитотрипсии. Урология. 2017;(3):46-53. Dutov V.V., Bazaev V.V., Mamedov E.A., Urenkov S.B., Podoinitsyn A.A. Questions of terminology, systematization and grading of complications of contact ureteral lithotripsy? Urologia. 2017;3:46-53. (In Russian). DOI: 10.18565/urol.2017.3.46-53
15. Meneses JA, Lucas FM, Assunção FC, Castro JP, Monteiro RB. The impact of metaphylaxis of kidney stone disease in the renal function at long term in active kidney stone formers patients. Urol Res. 2012;40(3):225-9. DOI: 10.1007/s00240-011-0407-5

Сведения об авторах

Сергей Владиславович Котов — д-р мед. наук, профессор; заведующий кафедрой урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; руководитель Университетской клиникой урологии, онкоурологии и андрологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ»

Москва, Россия

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

urokotov@mail.ru

Александр Александрович Неменов — ассистент кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-7088-5420>

nemenov.a@mail.ru

Роман Александрович Перов — канд. мед. наук; доцент кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-0793-7993>

dr.perov@rambler.ru

Никита Михайлович Соколов — аспирант кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-9091-8189>

4eaman@gmail.com

Information about the authors

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); Head, University Clinic of Urology, Oncourology and Andrology, «Kommunarka» Moscow Multidisciplinary Clinical Centre; Urologist, Urology Division, Pirogov City Clinical Hospital No.1

Moscow, Russian Federation

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

urokotov@mail.ru

Alexander A. Nemenov — M.D.; Assist.Prof., Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University; Urologist, Urology Division, Yudin City Clinical Hospital

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-7088-5420>

nemenov.a@mail.ru

Roman A. Perov — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof., Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Head, Urology Division, Yudin City Clinical Hospital

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-0793-7993>

dr.perov@rambler.ru

Nikita M. Sokolov — M.D., Postgrad. Student, Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-9091-8189>

4eaman@gmail.com



Таргетное исследование свежемороженых срезов для определения статуса хирургического края при выполнении радикальной простатэктомии

© Сергей В. Котов^{1,2,3}, Ильдар Ш. Бядретдинов^{1,3}, Ренат И. Гуспанов^{1,2,3}, Сергей А. Пульбере^{1,2}, Анвар Г. Юсуфов^{1,3}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова [Москва, Россия]

² Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова [Москва, Россия]

³ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» [Москва, Россия]

Аннотация

Введение. Радикальная простатэктомия (РПЭ) — «золотой стандарт» лечения пациентов с раком предстательной железы (РПЖ). Одним из активно изучаемых предикторов биохимического рецидива является наличие положительного хирургического края (ПХК).

Цель исследования. Разработать и первично оценить методики таргетного (прицельного) срочного интраоперационного гистологического исследования свежемороженых срезов при выполнении радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. В Университетской клинике урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова проведено проспективное клиническое исследование по исследованию свежемороженых срезов во время выполнения РПЭ. В период с февраля 2021 года по апрель 2022 года в исследование включено 112 пациентов с диагнозом РПЖ, которым одним хирургом была выполнена лапароскопическая РПЭ (экстра- и трансперитонеальным доступами). В группу А (62 человека) вошли пациенты, которым на основании предоперационных данных (МРТ, FUSION биопсия) выполнено интраоперационное исследование свежемороженых срезов. Группа Б (50 человек) — контрольная группа (ретроспективная), в которую вошли пациенты со стандартным выполнением РПЭ без срочного гистологического исследования.

Результаты. Онкологический процесс в макропрепаратах, полученных при выполнении cito гистологии, был обнаружен у 42 (67,7%) пациентов, первично ПХК — у 12 (19,4%). В группе Б (контрольная группа, без выполнения cito гистологии) ПХК выявлен в 7 (14%) случаях. Миграция статуса ХК из первично негативно в окончательно позитивный установлена у 2 (3,3%) пациентов и, напротив, из первично положительного в отрицательный ХК — у 2 (3,3%). Истинно негативный ХК определен у 48 из 50 пациентов, а истинно положительный ХК — у 10 из 12. Таким образом, специфичность и чувствительность методики составили 96,1% и 83,3% соответственно. Среднее время выполнения срочного гистологического исследования составило 24 минуты.

Заключение. Полученные результаты указывают на эффективность и целесообразность использования таргетного (прицельного) cito-гистологического исследования во время выполнения РПЭ.

Ключевые слова: рак простаты; радикальная простатэктомия; хирургический край; cito-гистология

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России в рамках проведения диссертационного исследования (Протокол № 204 от 01.02.2021 года).

Этическое заявление. Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** С.В. Котов — разработка дизайна исследования, анализ данных, научное редактирование; И.Ш. Бядретдинов — обзор публикаций, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи; Р.И. Гуспанов, С.А. Пульбере, А.Г. Юсуфов — сбор данных, анализ данных.

Поступила в редакцию: 10.04.2023. **Принята к публикации:** 08.08.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

✉ **Корреспондирующий автор:** Ильдар Шамилович Бядретдинов; byadretdinov.i@gmail.com

Для цитирования: Котов С.В., Бядретдинов И.Ш., Гуспанов Р.И., Пульбере С.А., Юсуфов А.Г. Таргетное исследование свежемороженых срезов для определения статуса хирургического края при выполнении радикальной простатэктомии. *Вестник урологии*. 2023;11(3):44-53. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-44-53.

Target urgent study of fresh frozen sections to define the surgical margin status during radical prostatectomy

© Sergey V. Kotov^{1, 2, 3}, Ildar S. Byadretidinov^{1, 3}, Renat I. Guspanov^{1, 2, 3},
Sergey A. Pulbere^{1, 2}, Anvar G. Yusufov^{1, 3}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) [Moscow, Russian Federation]

² Pirogov City Clinical Hospital No. 1 [Moscow, Russian Federation]

³ «Kommunarka» Moscow Multidisciplinary Clinical Centre [Moscow, Russian Federation]

Abstract

Introduction. Radical prostatectomy (RP) is the "gold standard" treatment for patients with prostate cancer (PCa). Obviously, one of the predictors actively studied of biochemical recurrence is the presence of a positive surgical margin.

Objective. To develop and initially evaluate the techniques of targeted urgent intraoperative histological study of fresh frozen sections during radical prostatectomy.

Materials & methods. This study was carried out within the framework of the academic research at the University Clinic of Urology, Pirogov Medical University. We conducted a prospective clinical study of fresh frozen tissue samples during laparoscopic RP (LPR). The subject of the investigation are 112 patients with PCa underwent LRP (extra- and transperitoneal approaches) by one surgeon in 2021 – 2022. Group A involves 62 patients underwent intraoperative examination of fresh frozen sections based on preoperative data (MRI, FUSION biopsy). Group B (control retrospective group) consists of 50 patients with standard surgery without fresh frozen sections.

Results. The accumulation of new data allows us to say that the presence of an oncological process was found in the gross specimen obtained by performing cito histology in 42 (67.7%) patients. A primary positive margin was found in 12 (19.4%). Compared to group B, a positive surgical margin was found in 7 (14%). Migration of surgical margin status from initially negative to finally positive margin found in 2 (3.3%). Migration of status from primary positive to negative surgical margin was found in 2 (3.3%). The specificity of the method (true negative margin) was determined in 48 of 50 patients (96.1%), and the sensitivity (true positive margin) was determined in 10 of 12 patients (83.3%). The average time to complete the technique of rapid histological study was 27 minutes.

Conclusion. Since the work carried out, we have come to the following conclusion that the obtained results indicate the effectiveness and expediency of using targeted urgent histological study during RP.

Keywords: prostate cancer; radical prostatectomy; surgical margin; fresh frozen sections

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of Pirogov Medical University (Protocol No. 204 dated February 1, 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:** S.V. Kotov — research design development; I.S. Byadretidinov — data acquisition, drafting the manuscript; R.I. Guspanov, S.A. Pulbere, A.G. Yusufov — data acquisition.

✉ **Corresponding author:** Ildar S. Byadretidinov; byadretidinov.i@gmail.com

Received: 04/10/2023. **Accepted:** 08/08/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Kotov S.V., Byadretidinov I.Sh., Guspanov R.I., Pulbere S.A., Yusufov A.G. Target urgent study of fresh frozen sections to define the surgical margin status during radical prostatectomy. *Urology Herald*. 2023;11(3):44-53. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-44-53.

Введение

Радикальная простатэктомия (РПЭ) — «золотой стандарт» лечения пациентов с раком предстательной железы (РПЖ) [1 – 3]. Определение и разработка предикторов развития биохимического рецидива (БР) является одной из основополагающих задач, решение которой необходимо для достижения максимально эффективного лечения РПЖ. Одним из активно изучаемых предикторов БР является наличие положительного хирургического края (ПХК). За последние десятилетия прогностические возможности значительно расширились,

и клиницисты получили многочисленные инструменты, направленные на создание алгоритмов лечения и определения объема оперативного вмешательства. Однако, несмотря на свою ценность, эти инструменты не являются «идеальными» и обладают определённой погрешностью.

В настоящее время актуальным направлением в хирургическом лечении РПЖ является разработка методов интраоперационного определения статуса хирургического края (ХК), способных повысить эффективность лечения. В последние годы было предложено множество методов ин-

траоперационной оценки статуса ХК. К ним можно отнести использование аминولهвулиновой кислоты, оптическую когерентную томографию, оптическую спектроскопию, конфокальную лазерную микроскопию, 3D-дополненную реальность и прочие [4]. Наиболее зарекомендованным способом на данный момент является исследование свежемороженых срезов. При этом преимущественно описанные методики исследования свежемороженых срезов выполняются для определения статуса ХК в определённых зонах предстательной железы (верхушка, заднелатеральная поверхность и так далее) без учёта персонализированного подхода. В большинстве случаев необходим забор большого объёма операционного материала. Данное обстоятельство, несомненно, влияет как на длительность, так и на экономическую целесообразность выполнения интраоперационного гистологического исследования.

Цель исследования. Разработка и первичная оценка методики таргетного (прицельного) срочного интраоперационного гистологического исследования свежемороженых срезов при выполнении радикальной простатэктомии.

Материалы и методы

В Университетской клинике урологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова на базе ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова проведено проспективное клиническое исследование по исследованию свежемороженых срезов во время выполнения РПЭ. В период с февраля 2021 года по апрель 2022 года в исследование включено 112 пациентов с диагнозом РПЖ, которым одним хирургом была выполнена лапароскопическая РПЭ.

В группу А (62 человека) вошли пациенты, которым на основании предоперационных данных (МРТ, FUSION биопсия) выполнено интраоперационное исследование свежемороженых срезов. Группа Б / контрольная группа (50 человек), в которую вошли пациенты со выполнением РПЭ без срочного гистологического исследования. Критериями включения в экспериментальную группу являлись наличие очага PIRADS 3 – 5 в периферической зоне согласно картированию предстательной железы (27 зон)) на МРТ органов малого таза, объём верифицированного онкологического очага > 1 см³, расстояние от патологического

очага до капсулы предстательной железы 1 см и менее.

Расширенную тазовую лимфодиссекцию и нервосберегающую технику выполняли исходя из предоперационных данных (клиническая стадия, номограмма Briganti 2012, опросник IIEF-5, желание пациента).

Алгоритм исследования.

1. Согласно данным МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием и результатам пальцевого ректального исследования производили FUSION биопсию предстательной железы.

2. По данным заключения FUSION биопсии формировали отчёт о локализации и объёме поражения простаты (кол-во поражённых биоптатов в каждой зоне).

3. Интраоперационно, после удаления предстательной железы, на предметном столе производили визуальный осмотр и пальпацию предстательной железы на наличие уплотнённых очагов. Учитывая данные визуального осмотра, пальпации, данных МРТ и заключения FUSION биопсии предстательной железы, определяли зону наиболее вероятного наличия онкологического процесса.

4. Производили лигирование препарата в зоне подозрительной области. Прошивание выполняли таким образом, чтобы лигатура была в центре предполагаемого клиновидного среза. Количество накладываемых швов пропорционально объёму подозрительного очага. При размере очага более 2 см³ выполняли наложение двухузловых швов, при размере очага более 3 см³ — наложение трёхузловых швов и так далее.

5. После наложения лигатур(ы) препарат направляли в патологоанатомическое отделение. После окрашивания препарата производили нарезку интересующих зон с помощью клиновидного иссечения. Основание клиновидного среза представляет собой прямоугольник длиной не более 1,5 см и шириной не более 1 см. Высота, проведённая от центра основания (зона наложения лигатуры) до вершины треугольника, составляет не более 1,5 см. Данные параметры обусловлены оптимальным размером необходимым для замораживания срезов в криостате.

6. Полученные в ходе нарезки макропрепараты нумеровали и отправляли в криостат, где выполнялась заморозка (-27 °С). После чего производили нарезку макро-

препаратов на микропрепараты толщиной 7 – 9 мкм. Далее микропрепараты фиксировали на предметном стекле и окрашивали гематоксилином-эозином.

7. Окрашенные микропрепараты направляли патологоанатому для микроскопического исследования:

- оценка поражения полученных образцов по шкале Gleason;
- оценка статуса хирургического края;
- наличие экстракапсулярной инвазии;
- оценка перинеуральной, эндovasкулярной, эндолимфатической инвазии.

Полученную информацию врач-патологоанатом передавал оперирующему хирургу. При наличии ПХК хирург выполнял иссечение сосудисто-нервной ножки поражённой стороны (при использовании нервосберегающей техники), при наличии отрицательного ХК хирург заканчивал опе-

ративное вмешательство по стандартной технике.

Срочные гистологические и окончательные гистологические исследования всех удалённых препаратов проводили в патологоанатомическом отделении ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова одним патологоанатомом. Наличие опухолевой ткани в окрашенном крае резекции трактовалось как ПХК. Краткие шаги по выполнению исследования свежемороженых срезов представлены на рисунке 1.

Статистический анализ. Организацию и статистическую обработку данных выполняли с использованием «Microsoft Office Excel 2016» («Microsoft Corp.», Redmond, WA, USA) и пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistics ver. 17» («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Все полученные анамнестические, клини-

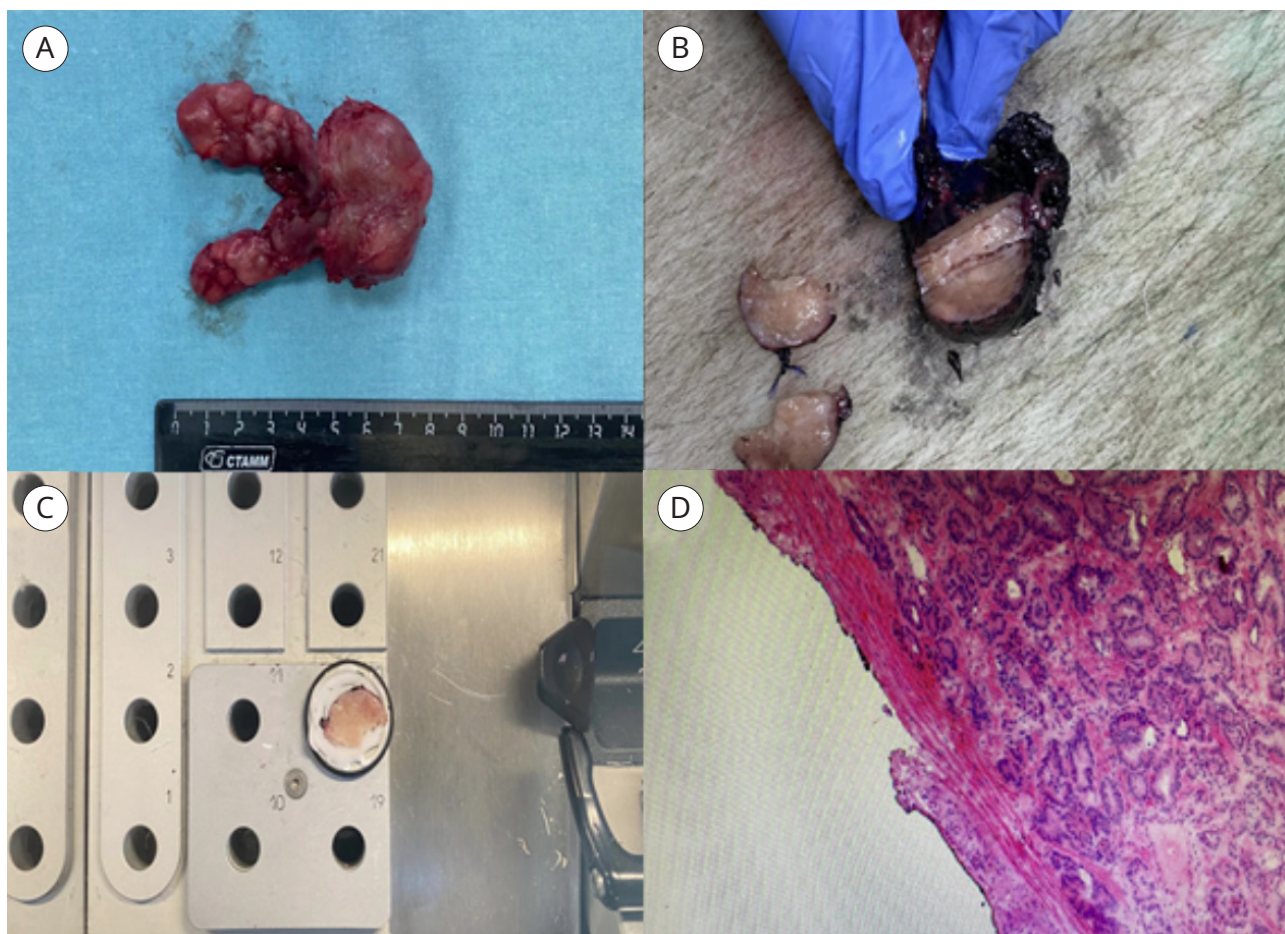


Рисунок 1. Исследование свежемороженых срезов: А — удалённый макропрепарат; В — клиновидное срез интересующей зоны; С — нарезка препарата в криотоме; D — ацинарная аденокарцинома Gleason 6 (3 + 3), хирургический край отрицательный. Ув. $\times 40$

Figure 1. Histological examination of fresh frozen sections: A — Removed prostate; B — Wedge-shaped section of prostate; C — Cutting in cryotome; D — Acinar adenocarcinoma Gleason 6 (3 + 3), the surgical margin is negative. Magn. $\times 40$

ческие, лабораторные и инструментальные данные вносили в базу данных «Microsoft Office Excel», разработанную автором, и обрабатывали методом вариационной статистики. Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Колмогорова-Смирнова. Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), которые были представлены в виде $M \pm SD$. Если количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, для их описания применяли медиану (Me) а также нижний и верхний квартиль [Q1; Q3]. Для сравнения числовых данных с нормальным распределением использовали t-критерий Student для двух независимых выборок, для сравнения числовых данных при ненормальном распределении — критерий Mann-Whitney. Сравнение двух независимых групп по качественным признакам производили с использованием критерия хи-квадрат Pearson (χ^2). Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

Результаты

Краткие предоперационные данные пациентов представлены в таблице 1.

Основные результаты, полученные нами в работе, представлены в таблице 2.

Наличие онкологического процесса в макропрепаратах, полученных при выполнении cito гистологии, было найдено у 42 (67,7%) пациентов. При этом у пациентов, кому была выполнена РПЭ с использованием нервосберегающей техники, онкологический процесс выявлен в 18 (81,8%) случаях. Первично ПХК обнаружен у 12 (19,4%) пациентов. В группе Б (контрольная группа, без выполнения cito гистологии) ПХК обнаружен у 7 (14%) пациентов. Стоит отметить, что в группу А было включено больше пациентов с высоким риском прогрессии (32% против 28%).

Миграция статуса ХК из первично негативно в окончательно позитивный обнаружена у 2 (3,3%) пациентов, что обусловлено прицельным взятием интересующей зоны, а не всей поверхности простаты. Миграция статуса ХК из первично положительного в отрицательный обнаружена в 2 (3,3%) случаях. У данных пациентов было подтверж-

Таблица 1. Предоперационная характеристика пациентов
Table 1. Preoperative characteristics of patients

Параметры <i>Characteristics</i>	Группа А <i>Group A</i>	Группа Б <i>Group B</i>	p
Средний возраст, лет <i>Mean age, years</i>	63,9 ± 3,9	63,9 ± 4,1	> 0,05
ПСА, нг/мл <i>PSA, ng/ml</i>	11,86 [4,7; 23,1]	7,9 [3,5; 15,3]	< 0,05
Объём простаты, см ³ <i>Prostate volume, cc</i>	44 [38; 81,1]	52,6 [29,3; 72,4]	< 0,05
МИЭФ-5, баллы <i>IIEF-5 score</i>	17 [8,4; 21,1]	16,4 [9,3; 23,2]	> 0,05
cT стадия, n (%) <i>cT stage, n (%)</i>			
T1c	28 (45)	26 (52)	–
T2a – T3b	34 (55)	24 (48)	–
Классификация D'Amico, n (%) <i>D'amico classification, n (%)</i>			
Низкий риск <i>Low risk</i>	24 (38)	24 (48)	–
Промежуточный риск <i>Intermediate risk</i>	18 (30)	12 (24)	–
Высокий риск <i>High risk</i>	20 (32)	14 (28)	–
Gleason баллы, n (%) <i>Gleason score, n (%)</i>			
6 (3 + 3)	39 (63)	41 (82)	–
7 (3 + 4)	13 (21)	6 (12)	–
7 (4 + 3)	4 (6)	2 (4)	–
8 (4 + 4)	6 (10)	–	–
9 (4 + 5)	–	1 (2)	–

Примечание. ПСА — простатспецифический антиген; МИЭФ — Международный индекс эректильной функции
Note. PSA — prostate-specific antigen; IIEF — International Index of Erectile Function

Таблица 2. Результаты исследования свежесамороженных срезов
Table 2. Results of the study of fresh frozen sections

Показатели <i>Characteristics</i>	Группа А <i>Group A</i>
Наличие онкологического процесса в макропрепарате (cito), n (%) <i>Cancer cito samples, n (%)</i>	42 (67,7)
Положительный ХК (cito), n (%) <i>Positive SM (cito), n (%)</i>	12 (19,4)
Наличие онкологического процесса во вторично иссечённой ткани, n (%) <i>Cancer process in secondary neurovascular bundle resection, n (%)</i>	2 (3,3)
Миграция статуса ХК из негативного в положительный, n (%) <i>Migration of SM from negative to positive, n (%)</i>	2 (3,3)
Миграция статуса ХК из положительного в отрицательный, n (%) <i>Migration of SM from positive to negative, n (%)</i>	2 (3,3)
Чувствительность метода (истинно положительный ХК), % <i>Sensitivity (true positive), %</i>	83,3 (10 из from 12)
Специфичность метода (истинно негативный ХК), % <i>Specificity (true negative), %</i>	96,1 (48 из from 50)
Средняя время cito гистологии, мин <i>Average time of cito-histology, min</i>	27

Примечание. ХК — хирургический край**Note.** SM — surgical margin

дено наличие онкологического процесса во вторично иссечённой ткани. Специфичность методики (истинно негативный край) составила 96% (48 из 50) пациентов, а чувствительность (истинно положительный край) — 83,3% (10 из 12).

Среднее время выполнения методики срочного гистологического исследования от момента извлечения предстательной железы до получения информации о статусе ХК составило 24 минуты для 1 среза; 27 минут — для 2 срезов; 30 минут — для исследования 3 срезов. Время оперативного вмешательства и кровопотеря в группах А и Б статистически не различались.

Приводим клинический пример выполнения предлагаемого способа.

Больной П., 54 года. Жалобы на учащённое мочеиспускание, ноктурию до 2 – 3 раз. При обследовании в поликлинике по месту жительства выявлено повышение общего уровня ПСА крови до 6,15 нг/мл. По результатам МРТ органов малого таза в периферической зоне слева (4 – 6 часов условного циферблата), на уровне средней трети определяется очаг размером 13 × 11 × 9 мм, прилегающей к капсуле железы, без достоверного наличия экстракапсулярной инвазии (PIRADS 4) (рис. 2).

Данных о наличии регионарной лимфаденопатии не получено. Объём предста-

тельной железы — 45 см³. IPSS — 3 балла, МИЭФ-5 — 23 балла. По данным пальцевого ректального исследования, простата умеренно увеличена, плотно-эластичной консистенции, симметричная, с чёткими контурами, без очагов уплотнения. Пациенту выполнена FUSION биопсия предстательной железы. Во время выполнения FUSION биопсии выполнено 14 вколов (2 таргетных, прицельных и 12 системных). По данным

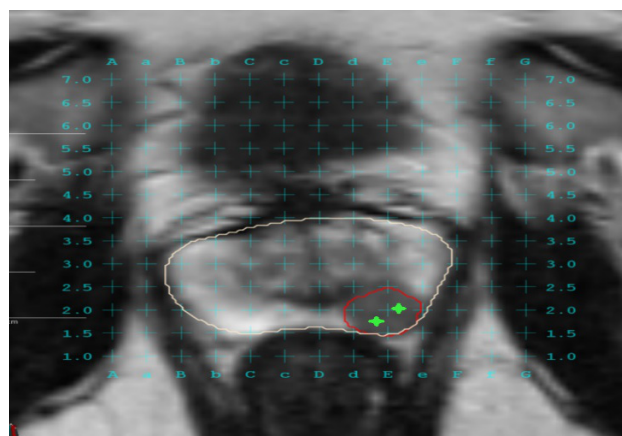
**Рисунок 2.** МРТ изображение с наложенными контурами предстательной железы (бежевый), подозрительного очага (красный) и таргетными биоптатами (зелёный)

Figure 2. MRI scan with superimposed contours of prostate (beige), suspicious focus (red) and targeted biopsy specimens (green)

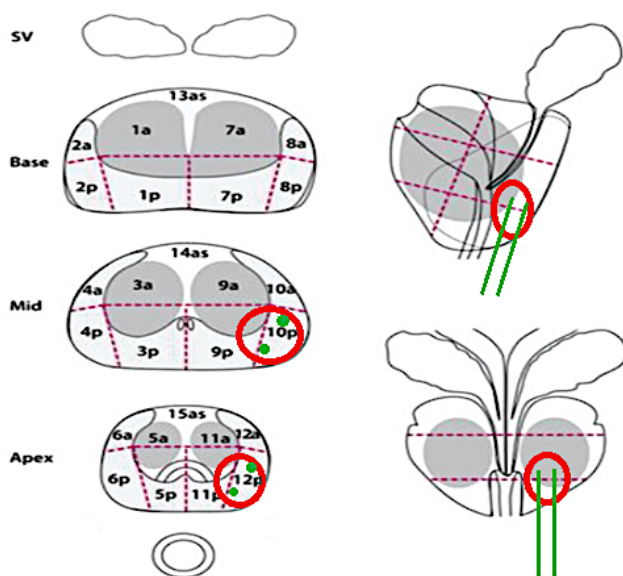


Рисунок 3. Картирование предстательной железы (27 зон) с наложением контуров FUSION биопсии. Красным цветом обозначены основные зоны поражения — 10p и 12p, объём очага > 1 см³, расстояние до капсулы < 1 см; зелёным цветом отмечены места вколов

Figure 3. Prostate mapping (27 zones) with superimposed contours of FUSION biopsy. The main affected areas are marked (red) — 10p and 12p, the focus volume is > 1 cm³, the distance to the capsule is < 1 cm; biopsy cores are marked in green

гистологического заключения, в 2 из 2 таргетных биоптатах слева (в зонах 12p и 10p на рис. 3) обнаружена ацинарная аденокарцинома Gleason 7 (3 + 4). Достоверного наличия онкологического процесса в системных биоптатах не получено. С пациентом проведена беседа о возможных способах лечения. Принято решение о проведении хирургического вмешательства в объёме лапароскопической РПЭ с техникой нервосбережения.

Пациент был госпитализирован в отделение урологии ГKB № 1, где ему было проведено плановое оперативное вмешательство — лапароскопическая РПЭ с техникой нервосбережения по предложенной методике. После удаления предстательная железа с семенными пузырьками помещена на предметный столик. Учитывая визуальный осмотр, пальпацию подозрительных очагов, предоперационные данные (MPT и данные FUSION биопсии) было проведено лигирование левой заднебоковой зоны предстательной железы (12p и 10p). Препарат отправлен к патологоанатому, где был исследован по вышеописанной ме-

тодике. По результатам срочной гистологии в образце № 1 (зона 10p), была обнаружена ацинарная аденокарцинома Gleason 7 (3 + 4) без признаков экстракапсулярной инвазии, ХК положительный; в образце № 2 (зона 12p) была обнаружена доброкачественная гиперплазия предстательной железы, без признаков онкологического процесса. В связи с наличием ПХК в образце № 1 хирургом выполнено иссечение области прилегания сосудисто-нервного пучка слева. Препарат отправлен на плановое гистологическое исследование, где были обнаружены микрофокусы ацинарной аденокарциномы Gleason 7 (3 + 4).

Послеоперационный период протекал без особенностей. Проводилась противовоспалительная и симптоматическая терапия. Страховой дренаж удалён на 1-е сутки после операции. На 5-е сутки выполнена ретроградная цистография, признаков экстравазации контрастного препарата в области уретро-везикального анастомоза не выявлено, уретральный катетер удалён, самостоятельное мочеиспускание восстановлено. Достигнута полная континенция.

По данным окончательного гистологического заключения, в левой доле определяется ацинарная аденокарцинома Gleason 7 (3 + 4), занимающая около 35% от общего объёма доли, в правой доле — ацинарная аденокарцинома Gleason 6 (3 + 3), занимающая около 10% от общего объёма доли. Данных о наличии экстракапсулярной, перинеуральной, эндovasкулярной, эндолимфатической инвазии не получено. Хирургический край отрицательный. Окончательная гистологическая стадия по TNM — pT2cN0M0R0 Gleason 7 (3 + 4), ISUP 2.

Обсуждение

В настоящее время опубликовано значительное количество работ, посвящённых исследованию свежемороженых срезов при выполнении РПЭ [5 – 7]. В 2011 году А.В. Медведев и соавт. опубликовали работу, посвящённую интраоперационной иммуноморфологической оценке ХК при РПЭ [8]. В исследование были включены 65 пациентов, которым интраоперационно выполнено экспресс-ИГХ исследования криостатных срезов краёв резекции перепончатой уретры и шейки мочевого пузыря. После морфологического экспресс-исследования тканевых срезов произво-

дили ИГХ-окрашивание по методике U. Kammerer и P. Ruck в собственной модификации, позволяющей получить результат через 10 – 12 минут. Исследование показало целесообразность интраоперационного анализа оценки состояния ХК с целью повышения достоверности диагностики и раннего прогнозирования биохимического рецидива, но в данной работе проводилась оценка только апикальной и базальной поверхности предстательной железы.

Е.А. Соколов и соавт. (2019) опубликовали данные по интраоперационному исследованию свежемороженых срезов участков, прилегающих к сосудисто-нервному пучку при выполнении робот-ассистированной РПЭ [9]. В основную группу вошли 10 пациентов. Несмотря на большую распространённость экстракапсулярной экстензии в группе исследования (30%), ни в одном случае при использовании методики срочного гистологического исследования вовремя нервосберегающей РПЭ не было выявлено положительного ХК, при этом во всех случаях последующее окончательное гистологическое исследование препарата подтвердило интраоперационные данные. Оценка результатов интраоперационного гистологического исследования замороженных срезов участков предстательной железы, прилегающих к сосудисто-нервному пучку, демонстрировала снижение частоты позитивных хирургических краёв и указывала на потенциальную целесообразность дальнейшего клинического применения методики.

Наиболее зарекомендованным методом в настоящий момент является техника NeuroSAFE (и её модификации), предложенная T. Schlomm et al. в 2012 году [10]. Протокол исследования свежемороженого участка, прилегающего к сосудисто-нервной структуре (NeuroSAFE), был разработан в The Martini-Klinik – Prostate Cancer Centre (Hamburg, Germany) и в последующем валидизирован собственной когортой пациентов. Авторы предоставили данные о 11 069 случаях открытых и робот-ассистированных простатэктомий, выполненных с использованием NeuroSAFE. Они сообщили об увеличении общего количества нервосберегающих простатэктомий с 81% до 97%. Число ПХК снизилось с 22% до 15% среди всех клинических стадий. Эта методика продемонстрировала высокую чув-

ствительность и специфичность — 93,5% и 98,8% соответственно.

В опубликованных работах B. Beyer et al. (2014) и G. Mirmilstein et al. (2018) сообщается, что применение NeuroSAFE позволило снизить частоту ПХК (с 24% до 16% и с 17,8% до 9,2% соответственно). Помимо этого, методика позволила увеличить число нервосберегающих простатэктомий (с 81% до 97% и с 69,0% до 75,1% соответственно) [11, 12].

Несмотря на полученные результаты, опубликован ряд работ, в которых показано, что достижение отрицательного ХК при использовании методов свежемороженых срезов в проекции заднебоковой поверхности предстательной железы не оказывает существенного влияния на безрецидивную выживаемость [13]. Недостатком NeuroSAFE является необходимость параллельного использования большого количества дорогостоящего оборудования (5 криостатов), привлечения двух патологоанатомов и четырёх лаборантов что, несомненно, ведёт к увеличению финансовых затрат. Помимо этого, отсутствие критериев к отбору пациентов (место наиболее вероятной экстракапсулярной экстензии) также может привести к необоснованным временным и экономическим затратам.

Результаты нашего исследования во многом сопоставимы с общемировыми и демонстрируют целесообразность проведения таргетного (прицельного) цитогистологического исследования во время выполнения РПЭ. Ограничением нашей работы является высокая гетерогенность группы пациентов. В первую очередь исследование было направлено на инициальную оценку чувствительности и специфичности метода. Так, только у 2 (3,3%) пациентов выявлена миграция статуса ХК из первично негативного в положительный. Это отражает высокую эффективность отбора пациентов на основании предоперационного исследования MPT, FUSION биопсии, а также картирования предполагаемой зоны иссечения. У 2 (3,3%) пациентов выявлена миграция статуса ХК из первично положительного в негативный. Возможным объяснением этой находке является так называемый ятрогенный ХК и обусловлен диссекцией «по опухоли», либо недостаточным предоперационным обследованием. Несмотря на это специфичность и чувствительность методики составили 96,0%

и 83,3% соответственно. Необходимо дальнейшее исследование с большей выборки пациентов, которым планируется выполнение РПЭ с использованием нервосберегающей техники. Основопологающей проблемой использования cito гистологического исследования является дискуссионные результаты в отношении отдалённых онкологических результатов. Разнородность подходов предложенных техник, отсутствие проспективных рандомизированных научных работ в настоящее время не позволяют достоверно ответить на этот вопрос о том, что подталкивает на дальнейшее изучение данной проблемы.

Заключение

Полученные первичные результаты использования таргетного исследования свежзамороженных срезов во время выполнения РПЭ указывают на её эффективность и целесообразность. Относительная лёгкость и экономическая доступность описанной методики позволяет использовать данный подход в большинстве онкоурологических центрах без привлечения дополнительных кадровых и финансовых затрат. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для оценки отдалённых онкологических результатов.

Список литературы | References

1. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Steineck G, Garmo H, Palmgren J, Johansson E, Adami HO, Johansson JE. Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2012;2012(45):230-3. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgs025
2. Рябов М.А., Котов С.В. Сравнительная оценка кривой обучения радикальной простатэктомии произведённой позадилоной, лапароскопической, промежностной и робот-ассистированной техниками. *Вестник урологии.* 2022;10(2):63-71. Ryabov M.A., Kotov S.V. Comparative assessment of the learning curve of retropubic, laparoscopic, perineal, and robot-assisted radical prostatectomy. *Urology Herald.* 2022;10(2):63-71. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-2-63-71
3. Еременко С.Н., Михайличенко В.Ю., Еременко А.Н., Долгополов В.П., Козак А.А., Чернега В.С., Алиев М.А. Лапароскопическая радикальная простатэктомия с сохранением проксимального отдела простатической уретры. *Вестник урологии.* 2023;11(2):37-46. Eremenko S.N., Mikhaylichenko V.Yu., Eremenko A.N., Dolgoplov V.P., Kozak A.A., Chernega V.S., Aliyev M.A. Laparoscopic radical prostatectomy with sparing of the proximal prostatic urethra. *Urology Herald.* 2023;11(2):37-46. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-2-37-46
4. Бядретдинов И.Ш., Котов С.В. Современные методы определения положительного хирургического края во время выполнения радикальной простатэктомии. *Урология.* 2023;1(1):106-113. Byadretdinov I.S., Kotov S.V. Modern methods for determining the positive surgical margin during radical prostatectomy. *Urologiia.* 2023;1(1):106-113. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2023.1.106-113
5. Eichelberg C, Erbersdobler A, Haese A, Schlomm T, Chun FK, Currilin E, Walz J, Steuber T, Graefen M, Huland H. Frozen section for the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-sparing scheduled radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2006;49(6):1011-6; discussion 1016-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.02.035
6. Bianchi R, Cozzi G, Petralia G, Alessi S, Renne G, Bottero D, Brescia A, Cioffi A, Cordima G, Ferro M, Matei DV, Mazzeni F, Musi G, Mistretta FA, Serino A, Tringali VML, Coman I, De Cobelli O. Multiparametric magnetic resonance imaging and frozen-section analysis efficiently predict upgrading, upstaging, and extraprostatic extension in patients undergoing nerve-sparing robotic-assisted radical prostatectomy. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(40):e4519. DOI: 10.1097/MD.00000000000004519
7. Preisser F, Coxilha G, Heinze A, Oh S, Chun FK, Sauter G, Pompe RS, Huland H, Graefen M, Tilki D. Impact of positive surgical margin length and Gleason grade at the margin on biochemical recurrence in patients with organ-confined prostate cancer. *Prostate.* 2019;79(16):1832-1836. DOI: 10.1002/pros.23908
8. Медведев А.В., Коган М.И., Медведева Л.А. Интраоперационная иммуноморфологическая оценка хирургических краев резекции при радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы. *Онкоурология.* 2011;(2):60-64. Medvedev A.V., Kogan M.I., Medvedeva L.A. Intraoperative immunomorphological estimation of surgical resection margins at radical prostatectomy for prostate cancer. *Cancer urology.* 2011;(2):60-64. (In Russian). eLIBRARY ID: 18762499; EDN: PUPBTT
9. Соколов Е.А., Велиев Е.И., Паклина О.В., Кнышинский Г.В. Интраоперационное гистологическое исследование замороженных срезов участков предстательной железы, прилегающих к сосудисто-нервному пучку: первичный опыт применения при робот-ассистированной радикальной простатэктомии. *Вестник современной клинической медицины.* 2019;12(6):66-71. Sokolov EA, Veliev EI, Paklina OV, Knyshinsky GV. Intraoperative histological frozen-section examination of prostate regions adjacent to neurovascular bundle: initial implementation experience during robotic-assisted radical prostatectomy. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2019;12(6):66-71. (In Russian). DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(6).66-71
10. Schlomm T, Tennstedt P, Huxhold C, Steuber T, Salomon G, Michl U, Heinzer H, Hansen J, Budäus L, Steurer S, Wittmer C, Minner S, Haese A, Sauter G, Graefen M, Huland H. Neurovascular structure-adjacent frozen-section examina-

tion (NeuroSAFE) increases nerve-sparing frequency and reduces positive surgical margins in open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: experience after 11,069 consecutive patients. *Eur Urol.* 2012;62(2):333-40. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.057

11. Beyer B, Schlomm T, Tennstedt P, Boehm K, Adam M, Schiffmann J, Sauter G, Wittmer C, Steuber T, Graefen M, Huland H, Haese A. A feasible and time-efficient adaptation of NeuroSAFE for da Vinci robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2014;66(1):138-44. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.12.014
12. Mirmilstein G, Rai BP, Gbolahan O, Srirangam V, Narula A, Agarwal S, Lane TM, Vasdev N, Adshead J. The neurovascular structure-adjacent frozen-section examination

(NeuroSAFE) approach to nerve sparing in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a British setting - a prospective observational comparative study. *BJU Int.* 2018;121(6):854-862.

DOI: 10.1111/bju.14078

13. Hatzichristodoulou G, Wagenpfeil S, Weirich G, Autenrieth M, Maurer T, Thalgott M, Horn T, Heck M, Herkommer K, Gschwend JE, Kübler H. Intraoperative frozen section monitoring during nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of partial secondary resection of neurovascular bundles and its effect on oncologic and functional outcome. *World J Urol.* 2016;34(2):229-36. DOI: 10.1007/s00345-015-1623-3

Сведения об авторах

Сергей Владиславович Котов — д-р мед. наук, профессор; заведующий кафедрой урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; руководитель Университетской клиники урологии, онкоурологии и андрологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ»

Москва, Россия

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

urokotov@mail.ru

Ильдар Шамилович Бядретдинов — аспирант кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-уролог 3-го хирургического отделения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-1275-2133>

byadretdinov.i@gmail.com

Ренат Иватуллаевич Гуспанов — канд. мед. наук; доцент кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ»; врач-онколог 4-го онкологического отделения (онкоурологии) ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-2944-2668>

uroguspanov@yandex.ru

Сергей Александрович Пульбере — д-р мед. наук, доцент; профессор кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; заведующий отделением урологии ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ»

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-7727-4032>

pulpiv@mail.ru

Анвар Гаджиевич Юсуфов — канд. мед. наук; доцент кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-8202-3844>

anvar.yusufov@mail.ru

Information about the authors

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); Head, University Clinic of Urology, Oncourology and Andrology, «Kommunarka» Moscow Multidisciplinary Clinical Centre; Urologist, Urology Division, Pirogov City Clinical Hospital No.1

Moscow, Russian Federation

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

urokotov@mail.ru

Ildar S. Byadretdinov — M.D., Postgrad. Student, Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Urologist, Surgery Division No. 3, «Kommunarka» Moscow Multidisciplinary Clinical Centre

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-1275-2133>

byadretdinov.i@gmail.com

Renat I. Guspanov — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof., Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University; Urologist, Urology Division, Pirogov City Clinical Hospital No.1; Oncologist, Oncology (Oncourology) Division No. 4, «Kommunarka» Moscow Multidisciplinary Clinical Centre

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-2944-2668>

uroguspanov@yandex.ru

Sergey A. Pulbere — M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof.(Docent); Prof., Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University; Head, Urology Division, Pirogov City Clinical Hospital No.1

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-7727-4032>

pulpiv@mail.ru

Anvar G. Yusufov — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof., Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University; Head, Urology Division, «Kommunarka» Moscow Multidisciplinary Clinical Centre

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-8202-3844>

anvar.yusufov@mail.ru



Особенности кровоснабжения тканей уретры у женщин с первичным уретральным болевым синдромом

© Антон С. Куяров¹, Елена Б. Киселева¹, Лев А. Матвеев²,
Варвара В. Дуденкова¹, Ольга С. Стрельцова¹

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет [Нижний Новгород, Россия]

² Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова
Российской академии наук [Нижний Новгород, Россия]

Аннотация

Введение. Первичный уретральным болевым синдром (ПУБС) — часть синдрома хронической первичной тазовой боли с преимущественной локализацией боли в области уретры. Патогенез ПУБС изучен недостаточно, единых рекомендаций по профилактике и лечению данного состояния нет. Известно, что одним из основных факторов возникновения хронической боли является нарушение регионарного кровотока.

Цель исследования. Выявить особенности кровоснабжения тканей уретры, а также оценить изменения в соединительной ткани уретры у больных с ПУБС.

Материалы и методы. В исследование включены 98 пациенток: 78 — с первичным уретральным болевым синдромом (гр. «ПУБС»), не имеющих клинических проявлений воспаления, 20 — с камнями верхних мочевых путей без явлений пиелонефрита, у которых уретра принята за норму (гр. «Н»). Гемодинамика тканей уретры изучена с использованием трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗИ) и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Изменения в кровоснабжении органов часто приводят к нарушению структуры тканей, поэтому в исследование включены *in vivo* кросс-поляризационная оптическая когерентная томография (КП ОКТ) и *ex vivo* нелинейная конфокальная микроскопия.

Результаты. В группе «ПУБС» методом ЛДФ выявлено нарушение нейрогенной регуляции тонуса сосудистой стенки микроциркуляторного русла тканей уретры с преобладанием пассивных компонентов регуляции. Анализ ЛДФ параметров методом главных компонент позволил установить разделение данных на несколько кластеров, что указывает на различный патогенез нарушений микроциркуляции тканей уретры. Методом ТВУЗИ в группе «ПУБС» выявлено повышение сопротивления току крови в кровеносных сосудах уретры и парауретрального сплетения, застой крови в венах малого таза у 19% пациенток. Нарушение кровотока уретры приводит к структурным изменениям тканей: методом нелинейной микроскопии установлено, что при ПУБС в соединительной ткани уретры коллагеновых волокон относительно эластических количественно больше, они более однородные по толщине и имеют сонаправленное расположение. Эти данные коррелируют с результатами прижизненного КП ОКТ исследования, в ходе которого выявлен фиброз подэпителиальных соединительнотканых структур.

Заключение. ТВУЗИ и ЛДФ позволили прижизненно выявить наличие микроциркуляторных и, как следствие, структурных изменений в тканях уретры и тем самым дополнить представление об основных звеньях патогенеза ПУБС.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль; первичный уретральным болевым синдром (ПУБС); лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ); кровоснабжение уретры; кросс-поляризационная оптическая когерентная томография (КП ОКТ)

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Гранта РНФ №19-75-10084. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Протокол № 6 от 28.04.2020 года; Протокол № 12 от 05.08.2022 года). **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года. **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** А.С. Куяров, Е.Б. Киселева — концепция исследования, разработка дизайна исследования, обзор публикаций, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, написание статьи; Л.А. Матвеев, В.В. Дуденкова — анализ данных, статистическая обработка данных; О.С. Стрельцова — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Антон Сергеевич Куяров; kuyarov.anton@mail.ru

Поступила в редакцию: 04.05.2023. **Принята к публикации:** 08.08.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Куяров А.С., Киселева Е.Б., Матвеев Л.А., Молви М.А., Дуденкова В.В., Стрельцова О.С. Особенности кровоснабжения и структуры тканей уретры у женщин с первичным уретральным болевым синдромом. *Вестник урологии*. 2023;11(3):54-67. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-54-67.

Features of blood supply of urethral tissues in women with primary urethral pain syndrome

© Anton S. Kuyarov¹, Elena B. Kiseleva¹, Lev A. Matveyev², Varvara V. Dudenkova¹, Olga S. Streltsova¹

¹ Privolzhsky Research Medical University [Nizhny Novgorod, Russian Federation]

² Federal Research Centre — Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences [Nizhny Novgorod, Russian Federation]

Abstract

Introduction. Primary urethral pain syndrome (PUPS) is a part of chronic primary pelvic pain syndrome with predominant localisation of pain in the urethra. The pathogenesis of PUPS has not been adequately studied and there are no unified guidelines for the prevention and treatment of this condition. It is known that one of the main factors in the development of chronic pain is a violation of regional blood flow.

Objective. To identify the features of blood supply of urethral tissues, as well as to assess the concomitant changes in the connective tissue in patients with PUPS.

Materials & methods. The study included 98 patients: 78 patients with primary urethral pain syndrome (group "PUPS"), without clinical manifestations of inflammation; 20 patients with stones of the upper urinary tract without pyelonephritis, in which the urethra is taken as the norm (group "N"). The hemodynamics of the urethral tissues was studied using transvaginal ultrasound (TVUS) and laser Doppler flowmetry (LDF). Changes in the blood supply to organs often lead to disruption of tissue structure; therefore, in vivo cross-polarisation optical coherence tomography (CP OCT) and ex vivo nonlinear confocal microscopy were included in the study.

Results. In the PUPS group, the LDF method revealed a violation of the neurogenic regulation of the tone of the microcirculatory vascular wall of the urethral tissues with a predominance of passive regulatory components. The analysis of the LDF parameters by the method of principal components made it possible to establish the division of data into several clusters, which indicates a different pathogenesis of microcirculation disorders in the tissues of the urethra. The TVUS method in the PUPS group revealed an increase in resistance to blood flow in the blood vessels of the urethra and paraurethral plexus, blood stasis in the veins of the small pelvis in 19% of patients. Violation of the urethral blood flow leads to structural changes in tissues: using nonlinear microscopy, it was found that with PUPS in the urethral connective tissue, collagen fibres are quantitatively larger relative to elastic ones, they are more uniform in thickness, and have a co-directional arrangement. These data correlate with the results of an intravital CP OCT study, during which fibrosis of the subepithelial connective tissue structures was revealed.

Conclusion. TVUS and LDF made it possible to reveal the presence of microcirculatory and, as a result, structural changes in urethral tissues in vivo. The inclusion of these methods in the diagnostic algorithm will provide more information about the main links in the pathogenesis of PUPS.

Keywords: chronic pelvic pain; primary urethral pain syndrome (PUPS); laser doppler flowmetry (LDF); urethral blood supply; cross-polarization optical coherence tomography (CP OCT)

Financing. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 19-75-10084. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interests. **Ethical statement.** The study was approved by the Ethics Committee of Privolzhsky Research Medical University (Protocol No. 6 dated April 28, 2020; Protocol No. 12 dated August 5, 2022). **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:** A.S. Kuyarov, E.B. Kiseleva — research concept, research design development, review of publications, article writing, data collection, data analysis, statistical data processing; L. A. Matveyev, V.V. Dudenkova — data analysis, statistical data processing; O.S. Streltsova — research concept, research design development, data analysis, critical review, scientific editing, scientific guidance.

✉ **Corresponding author:** Anton S. Kuyarov; kuyarov.anton@mail.ru

Received: 05/04/2023. **Accepted:** 08/08/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Kuyarov A.S., Kiseleva E.B., Matveyev L.A., Molvi M.A., Dudenkova V.V., Streltsova O.S. Features of blood supply of urethral tissues in women with primary urethral pain syndrome. *Urology Herald*. 2023;11(3):54-67. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-54-67.

Введение

В классификацию МКБ-11 впервые включён термин «хроническая боль» — боль, которая персистирует или рецидивирует в течение более 3 месяцев. Одним из главных принципов классификации хронической

боли в МКБ-11 является выделение хронической первичной боли (MG30.0), хронической вторичной мышечно-скелетной боли (MG30.3) и хронической вторичной висцеральной боли (MG30.4) [1, 2]. Первичный уретральный болевой синдром (ПУБС)

— часть синдрома хронической первичной тазовой боли (СХпТБ), характеризующегося стойкой или периодической болью в проекции уретры без подтверждения инфекции или другой локальной патологии. Патогенез ПУБС изучен недостаточно, единых рекомендаций по профилактике и лечению данного состояния нет [1].

СХпТБ у женщин является изнурительным состоянием, ухудшающим качество социальной и семейной жизни. Распространённость СХпТБ колеблется от 2,1% до 24% женского населения мира [2]. Эти факты определяют актуальность изучения причин возникновения СХпТБ у женщин, в том числе ПУБС. Известно, что одним из основных факторов возникновения боли является нарушение регионарного кровотока [3, 4]. Локальная циркуляторная гипоксия приводит к снижению оксигенации тканей, кислородному голоданию клеток, активации циклов анаэробного дыхания, разрушению клеток, избыточному накоплению в межклеточном пространстве органических кислот, протеолитических ферментов и так далее. Результатом является развитие дистрофии, склерозирование, снижение функции участка ткани или органа. На фоне кислородного голодания химические вещества оказывают прямое раздражающее влияние на ткани в виде оксидативного стресса, вызывая у человека ощущение боли [5].

В представленной работе изучены особенности гемодинамики тканей уретры у пациенток с ПУБС методами трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗИ) и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). УЗИ используется для скринингового обследования различных внутренних органов, уточнения их формы и размеров, обнаружения патологии в их строении, новообразований и врождённых аномалий развития [6]. Дополнительная функция ультразвуковой доплерографии позволяет получать информацию о гемодинамике в органах, наблюдать за определёнными сосудами, измерять такие показатели, как скорость кровотока, индекс резистентности и диаметр кровеносных сосудов [7]. Метод ЛДФ является способом оценки функционирования периферических кровеносных сосудов, отображающий тонкие перестройки микроциркуляторного кровотока во времени и влияния различных факторов на тонус сосудистой стенки

[8]. Преимуществом данного метода является возможность оценивать изменения параметров микроциркуляторного русла в динамике — до, в процессе и после лечения. На данный момент ни УЗИ, ни ЛДФ не являются стандартными методами исследования нарушений в структуре и гемодинамике органов малого таза при проведении первичного осмотра пациенток с ПУБС. Мы считаем, что данные методы удобны и информативны и они могут быть чрезвычайно полезны для изучения патогенеза ПУБС.

Поскольку изменения кровоснабжения органа неизбежно приводят к нарушениям его структуры на тканевом и клеточном уровнях, затрагивая соединительные ткани и коллагеновый каркас, были использованы следующие методы: *in vivo* кросс-поляризационная оптическая когерентная томография (КП ОКТ) и *ex vivo* нелинейная микроскопия, позволяющие визуализировать такие изменения. Особенностью КП ОКТ является получение информации о тканях слоистых органов с высоким разрешением (5 – 15 мкм) в режиме реального времени [9]. Нашей исследовательской группой установлено, что данный метод оптимален для изучения нижних мочевыводящих путей при воспалительных и гипогормональных состояниях [10], онкологическом перерождении тканей [11], при ПУБС [12]. Метод нелинейной микроскопии позволяет визуализировать волокна коллагена и эластина, от состояния которых зависит эластичность тканей, нормальное кровоснабжение и функционирование органа [13]. Метод применён нами для изучения коллагеновых волокон при ПУБС впервые, исследования призваны в большей степени подтвердить данные прижизненного метода визуализации — КП ОКТ.

Цель исследования. Выявить особенности кровоснабжения тканей уретры, а также оценить изменения в соединительной ткани уретры у больных с ПУБС.

Материалы и методы

В исследование включены 98 пациенток, которые были разделены на группы: 78 — с ПУБС (гр. «ПУБС»), не имеющие клинических проявлений воспаления; 20 — с камнями верхних мочевых путей без явлений пиелонефрита, у которых уретра принята за норму (гр. «Н»). Средний возраст пациенток составил 39 лет (от 18 до 66 лет). Продолжи-

тельность ПУБС в среднем равна 5,27 лет (от 6 месяцев до 30 лет). Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России (Протокол № 6 от 28 апреля 2020 года; протокол №12 от 05 августа 2022 года). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Пациенткам гр. «ПУБС» был проведён клинический минимум исследований: общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, посев мочи на флору, УЗИ

верхних и нижних мочевыводящих путей.

У 78 пациенток группы «ПУБС» проведён анализ сопутствующей патологии с целью выявления заболеваний, которые могли быть причиной возникновения ПУБС, а также влияющих на гемодинамические параметры кровотока в организме.

Спектр методов, применённых для изучения гемодинамики и структуры тканей уретры, включал ТВУЗИ, ЛДФ, КП ОКТ и нелинейную конфокальную микроскопию. Данные об обследованных пациентках каждым из методов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Данные о методах, используемых для исследования пациенток групп «ПУБС» и «Н»
Table 1. Data on methods of admission for the study of patients in "PUPS" and "N" groups

Метод исследования. Название и характеристика прибора <i>Research method. Name and characteristics of the device</i>	Структура / кровоснабжение тканей уретры <i>Structure / blood supply of urethral tissues</i>	Количество пациенток (X : PUPS/N) и полученных данных (n) <i>Number of patients (X : PUPS/N) and received data (n)</i>	Зоны интереса <i>Areas of interest</i>
ТВУЗИ — Philips EPIQ5 — внутриполостной датчик C10-3V, частота диапазона 3 – 10 МГц <i>TVUS — Philips EPIQ5 — intracavitary sensor C10-3V, frequency range 3 – 10 MHz</i>	Структура уретры и кровеносные сосуды органов малого таза и уретры <i>Structure of the urethra and blood vessels of the pelvic organs and urethra</i>	44 : 26/18 132 изображения <i>132 images</i>	1) кровеносные сосуды стенки уретры, 2) вены парауретрального сплетения, 3) кровеносные сосуды малого таза <i>1) blood vessels of the urethra wall, 2) veins of the paraurethral plexus, 3) blood vessels of the small pelvis</i>
ЛДФ — ЛАКК-1 — гелий- неоновый лазер с длиной волны 0,63 мкм <i>LDF — LAKK-1 — helium-neon laser with a wavelength of 0.63 μm</i>	Микроциркуляторное русло слизистой оболочки уретры <i>Microvasculature of the urethral mucosa</i>	42 : 32/10 42 ЛДФ-граммы <i>42 LDF-grams</i>	Проксимальный отдел уретры <i>Proximal urethra</i>
КП ОКТ — «ОКТ-1300У» — суперлюминесцентный диод с длиной волны 1,3 мкм <i>CP OCT — "OCT-1300U" — superluminescent diode with a wavelength of 1.3 μm</i>	Структура тканей до глубины 1,3 мм <i>Tissue structure down to a depth of 1.3 mm</i>	91 : 78/13 364 изображения <i>364 images</i>	Шейка мочевого пузыря и уретра на 6 часов условного циферблата <i>Bladder neck and urethra at 6 o'clock</i>
Нелинейная микроскопия — LSM 800 — длина волны возбуждения 800 нм с мощностью ~ 4 мВт <i>Nonlinear microscopy — LSM 800 — excitation wavelength 800 nm with a power of ~4 mW</i>	Состояние коллагеновых и эластических волокон тканей уретры <i>Condition of collagen and elastic fibers of urethral tissues</i>	17 : 12/5 17 гистологических срезов <i>17 histological sections</i>	Проксимальный отдел уретры <i>Proximal urethra</i>

Примечание. n — количество случаев; X — общее количество пациентов; PUPS — пациенты группы «ПУБС»; N — пациенты группы «Норма»
Note. n — number of cases; X — total number of patients; PUPS — patients of the "PUPS" group; N — patients of the "Norma" group

Оценка структуры уретры, а также кровеносных сосудов органов малого таза и уретры проводилась с помощью ТВУЗИ на аппарате "Philips EPIQ5" ("Philips Ultrasound Inc.", Reedsville, PA, USA) трансвагинальным датчиком 3 – 10 МГц. Обследованы 44 пациентки: 26 — из группы «ПУБС», 18 — из группы «Н». Во время обследования проведены измерения внутреннего диаметра и толщины стенок уретры. В режиме доплеровской флоуметрии зарегистрированы такие показатели кровотока, как: 1) индекс резистентности кровеносных сосудов стенки уретры, отражающий скорость кровотока; 2) диаметр вен парауретрального сплетения; 3) состояние сосудистого русла малого таза (наличие венозного застоя).

Оценка микроциркуляторного русла уретры проводилась методом ЛДФ на аппарате ЛАКК-2 (ООО НПП «ЛАЗМА», Санкт-Петербург, РФ). Обследовано 42 пациентки: 32 — в группе «ПУБС»; 10 — в группе «Н». Принцип работы состоит в приёме отражённого от эритроцитов оптического сигнала (анализируется амплитуда сигнала), его фотометрировании и первичной аналоговой обработке данных. С помощью ЛДФ оценивали показатель микроциркуляции (ПМ) — величина среднего потока крови в интервале регистрируемого времени; среднее квадратичное отклонение (σ) перфузии относительно среднего значения потока крови; коэффициент вариации (K_v) — соотношение между перфузией ткани и величиной её изменчивости. Для вычисления амплитудно-частотного спектра колебаний, полученных от микроциркуляторного русла, был использован Вейвлет-анализ ЛДФ-грамм. Проанализированы 8 параметров, в числе которых показатели амплитуды и частоты нейрогенного (НТ), миогенного (МТ), дыхательного (ДТ), сердечного тонусов (СТ) сосудов уретры и другие (рис. 1). У 22 (16 — из группы «ПУБС», 6 — из группы «Н») из 42 пациенток проведён дополнительный статистический анализ данных методом главных компонент (principal component analysis, PCA), позволяющий следующее: 1) определить наиболее значимые показатели ЛДФ, верифицировать группу ПУБС и группу условной нормы в контексте максимального разнесения данных (кластеризация); 2) подсчитать количество различных кластеров; 3) выявить биомедицинские причины, объясняющие группировку данных по различным непересекающимся кластерам [14].

Метод КП ОКТ выполнен у 91 пациентки: 78 — в группе «ПУБС», 13 — в группе «Н». Общее число полученных изображений составило 364. Использован прибор «ОКТ-1300У» (ООО «БиоМедТех», Нижний Новгород, Россия) с эндоскопическим контактным зондом (внешний диаметр 2,7 мм). Центральная длина волны зондирующего излучения составляет 1,3 мкм, аксиаль-

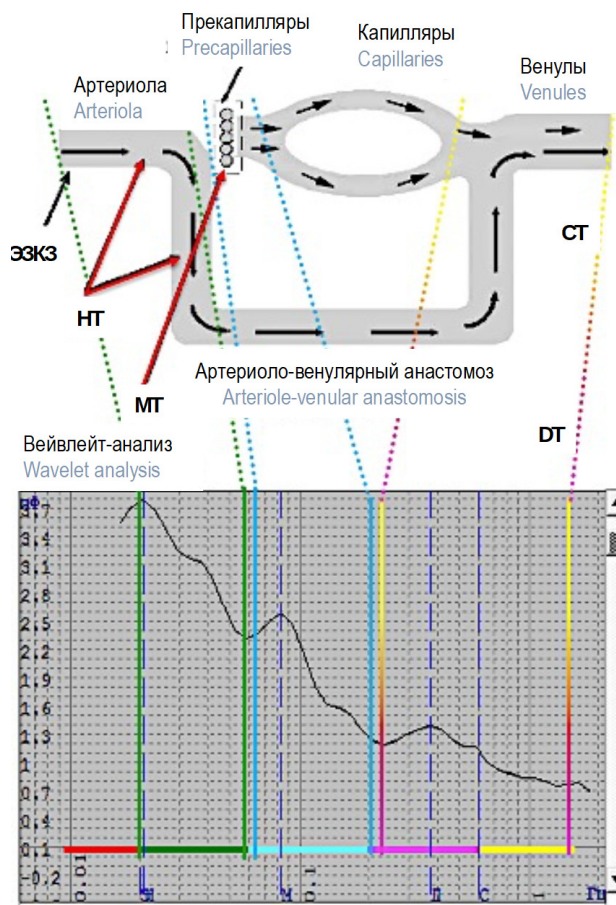


Рисунок 1. Вейвлет-анализ ЛДФ-граммы уретры (на примере пациентки из гр. «Н»). НТ (зелёный) — поступление вазоконстрикторных импульсов по постганглионарным адренергическим симпатическим волокнам [15]. МТ (бирюзовый) — влияние местных сосудорасширяющих факторов: простагландины, кинины и прочее. НТ + МТ — активные компоненты регуляции кровотока, преобладающие в норме. ДТ + СТ (розовый и жёлтый, соответственно) — пассивные компоненты регуляции кровотока

Figure 1. Wavelet-analysis of the urethral LDF-gram (example, a patient from group "N"). HT (green) — the flow of vasoconstrictor impulses through postganglionic adrenergic sympathetic fibers [15]. MT (turquoise) — influence of local vasodilating factors: prostaglandins, kinins, etc. HT + MT are active components of blood flow regulation that predominate in the norm. DT + CT (pink and yellow, respectively) — passive components of blood flow regulation

ное разрешение — 15 мкм, латеральное разрешение — 25 мкм. Обратно рассеянное излучение проходит через анализатор, после чего строятся 2 изображения: на одном отображаются все рассеиватели (изображение в ко-поляризации), на другом — только те, которые поменяли исходную поляризацию на ортогональную (преимущественно за счёт коллагеновых волокон) (изображение в кросс-поляризации). Размер ОКТ-изображения в каждой поляризации — 1,8 × 1,3 мм (ширина × высота), время получения изображения — 2 сек. От каждой пациентки получено 4 – 7 изображений: из шейки мочевого пузыря и трёх сегментов уретры (проксимального, среднего и дистального) на 6 часах условного циферблата. Метод КП ОКТ чувствителен к состоянию коллагеновых волокон, которые составляют основу соединительной ткани, позволяя по сигналу в кросс-поляризации *in vivo* визуализировать её фиброзирование, разрастание и реакцию на воспаление [13].

Более детальное исследование состояния коллагеновых и эластических волокон тканей уретры (на уровне пучков и отдельных волокон) проводилось методом нелинейной конфокальной микроскопии. Изучено 12 образцов ткани группы «ПУБС», полученных в результате ТУР биопсии проксимального отдела уретры, и 5 образцов условно нормальной уретры (группа «Н»), взятых у женщин *post mortem*. Депарафинированные неокрашенные срезы толщиной 10 мкм визуализировались с помощью лазерного сканирующего конфокального микроскопа LSM 800 («Carl Zeiss AG», Oberkochen, Germany). В качестве возбуждающего излучения на 800 нм был применён Ti:Sa фемтосекундный лазер MAI TAI («Spectra Physics®», Milpitas, CA, USA) с частотой следования импульсов порядка 80 МГц и длительностью 100 фемтосекунд. Детекция осуществлялась одновременно в двух каналах с использованием фильтров в диапазонах 362 – 415 нм (сигнал генерации второй гармоники коллагена) и 480 – 554 нм (сигнал двухфотонного возбуждения эластина). Количественный анализ изображений заключался в расчёте следующих параметров (в условных единицах): 1) среднее значение сигнала генерации второй гармоники, плотность, медиана для характеристики относительного количества волокон коллагена в поле зрения; 2) параметр

неоднородности и энергии (показывают степень однородности / неоднородности распределения сигнала генерации второй гармоники от коллагена на изображении); 3) когерентность (характеризует степень упорядоченности волокон); 4) SAAID (параметр перераспределения коллагена и эластина с глубиной).

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica ver. 9 («StatSoft Inc.», Tulsa, OK, USA) и IBM SPSS Statistics ver. 23 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). После проверки распределения показателей на нормальность, для сравнения показателей кровотока уретры в норме и при ПУБС с целью подтверждения достоверности результатов использовали U критерий Mann-Whitney и t критерий Student для независимых выборок с использованием двустороннего распределения показателей. Уровень достоверности различий $p < 0,05$.

Результаты

Анализ сопутствующей ПУБС патологии в ходе сбора анамнеза. Результаты анализа сопутствующей патологии по анамнезу у пациенток с ПУБС представлены в таблице 2.

Преобладающими сферами патологии были гинекологическая (38%) и неврологическая (38%). В гинекологическом анамнезе пациентки отмечали перенесённые ранее воспалительные заболевания, эндометриоз, а также спаечный процесс в полости малого таза, которые могли стать фоновыми факторами развития ПУБС. В неврологическом анамнезе преобладающими заболеваниями были соматогенная дисфункция вегетативной нервной системы и различная патология пояснично-крестцового отдела (в том числе межпозвоночные грыжи), что также является фактором риска для развития ПУБС. Не вызывает сомнения факт, что состояние пояснично-крестцового отдела, отвечающего за иннервацию органов малого таза, может стать причинами появления и поддержания ПУБС.

Доля сопутствующих ПУБС урологических нарушений по анамнезу составила 28%. К ним относятся в основном гиперактивный мочевой пузырь (29%), лейкоплакия мочевого пузыря (23%) и врождённый нефроптоз (17%). Доказано, что при гиперактивном мочевом пузыре и лейкоплакии

Таблица 2. Сопутствующая патология (сфера патологии для нозологических единиц) в группе пациенток с ПУБС

Table 2. Concomitant pathology (field of pathology for nosology) in patients of PUPS group

№ Сфера патологии Field of pathology	Число пациенток с данной патологией, n (%*) Number of patients with this pathology, n (%*)
1 Гинекологическая Gynecological	30 (38%)
2 Неврологическая Neurological	30 (38%)
3 Урологическая Urological	17 (28%)
4 Гастроэнтерологическая Gastroenterological	17 (28%)
5 Сердечно-сосудистая Cardiovascular	13 (17%)
6 Психотерапевтическая Psychotherapeutic	11 (14%)
7 Эндокринологическая Endocrinological	1 (1,3%)
Всего случаев Всего случаев	119

Примечание. * — % от общего числа пациенток

Note. * — % of the total number of patients

мочевого пузыря происходят нарушения микроциркуляции крови в его стенке [15, 16]. Одним из звеньев патогенеза нефроптоза является генерализированное поражение соединительной ткани [17].

Изменения строения и гемодинамики органов малого таза по данным ТВУЗИ. При выполнении ТВУЗИ уретры у пациенток группы «Н» средние значения внутреннего диаметра уретры и толщины её стенки составили $5,30 \pm 1,56$ мм и $2,67 \pm 0,49$ мм соответственно; в группе «ПУБС» данные показатели были выше — $6,52 \pm 1,60$ мм ($p = 0,042$) ($\uparrow$) и $3,43 \pm 0,87$ мм ($p = 0,012$) ($\uparrow$) соответственно. Это свидетельствует о наличии патологических процессов, способствующих утолщению стенок уретры и одновре-

менно расширению её просвета.

Средние значения ИР кровеносных сосудов стенки уретры и диаметр вен парауретрального сплетения в группе «Н» составили $0,68 \pm 0,07$ и $1,90 \pm 0,20$ мм соответственно; данные показатели при «ПУБС» — были выше: $0,84 \pm 0,06$ ($p = 0,0000001$) ($\uparrow$) и $4,20 \pm 0,87$ мм ($p = 0,000016$) ($\uparrow$) (рис. 2). Вены парауретрального сплетения считаются нерасширенными при их внутреннем диаметре менее 4 мм. У 5 из 26 пациенток группы «ПУБС» (19%) обнаружено расширение вен малого таза. У 1 пациентки с «ПУБС» (4%) выявлен синдром May-Thurner, который приводил к клинически значимому механическому препятствию тока крови.

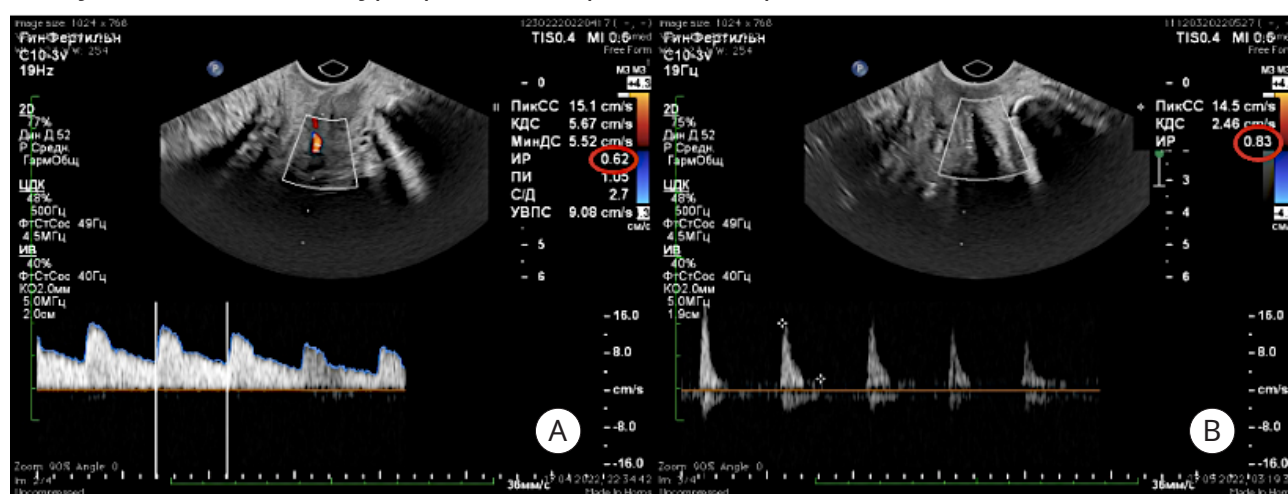
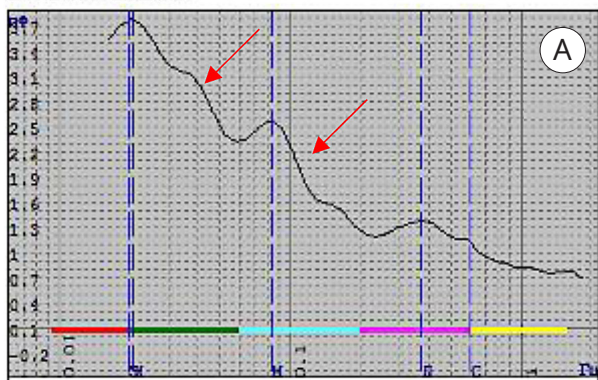


Рисунок 2. ТВУЗИ доплерография кровеносных сосудов парауретральной ткани. Красным овалом выделены значения индекса резистентности сосудов парауретрального сплетения в норме (А) и при ПУБС (В)

Figure 2. Doppler TVUS of the blood vessels of the paraurethral tissue. The values of the paraurethral plexus vascular resistance index in the norm (A) and PUPS (B) are marked with a red oval

Вейвлет-анализ



Вейвлет-анализ

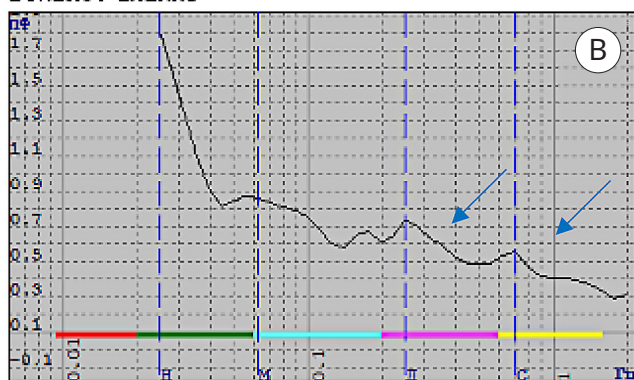


Рисунок 3. Вейвлет-анализ ЛДФ-грамм в норме (А) и при ПУБС (В). В норме преобладают активные факторы регуляции кровотока (НТ и МТ) — указано красной стрелкой. При патологии роль пассивных компонентов регуляции кровотока (ДТ и СТ) равна или больше, чем активных — указано синей стрелкой

Figure 3. Wavelet analysis of LDF-grams in the norm (A) and PUPS (B). Normally, active blood flow regulation factors (HT and MT) predominate — indicated by the red arrow. The presence of passive components of blood flow regulation (DT and CT) is equal to or higher than the active ones indicated by the blue arrow

Таким образом, в группе «ПУБС» выявлено отклонение гемодинамических параметров уретры и парауретральных тканей от нормы в виде повышения сопротивления току крови в кровеносных сосудах уретры и парауретрального сплетения, застоя крови в венах малого таза.

Анализ микроциркуляторных нарушений в уретре методом ЛДФ. Показатели средних значений перфузии крови в уретре у исследуемых пациенток группы «Н» составили следующее: ПМ — $26,39 \pm 21,00$ перф. ед.; σ — $4,84 \pm 1,65$ перф. ед., Kv — $26,99 \pm 16,85$ %. В группе «ПУБС»: ПМ — $32,19 \pm 15,22$ перф. ед. ($\uparrow$); σ — $6,37 \pm 4,88$ перф. ед. ($\uparrow$), Kv — $20,42 \pm 11,61$ % ($\downarrow$). Диапазон частот регуляций МТ и НТ в группе «Н» составил $2,38 \pm 0,73$ и $1,71 \pm 0,23$ соответственно. При «ПУБС» эти показатели были выше — $2,92 \pm 1,20$ ($\uparrow$) и $2,14 \pm 0,76$ ($\uparrow$) соответственно. По данным статистического анализа по критерию Mann-Whitney, получены достоверные различия МТ и НТ для групп «ПУБС» и «Н» ($p < 0,05$).

В группе «ПУБС» выявлено нарушение нейрогенной регуляции тонуса сосудистой стенки микроциркуляторного русла по отношению к группе «Н». При ПУБС преобладают пассивные компоненты регуляции тонуса сосудистой стенки (ДТ и СТ) (рис. 3). Периферическое сопротивление артериол, тонус сосудистой стенки повышены, что согласуется с данными, полученными методом ТВУЗИ.

Анализ данных ЛДФ методом главных компонент. Метод главных компонент выявил, что наиболее значимыми параме-

трами, отражающими гемодинамические изменения в микроциркуляторном русле тканей уретры, являются амплитуды колебаний НТ и МТ, отвечающие за тонус артериол и прекапиллярного звена соответственно. Выявлено разделение данных на основной кластер (10 пациенток гр. «ПУБС» и 2 пациентки из гр. «Н») и четыре кластера, удалённых от основного: кластер 1 «ПУБС», $n = 4$; кластер 2 «ПУБС», $n = 2$; кластер 3 «Н», $n = 3$; кластер 4 «Н», $n = 1$ (рис. 4). Разделе-

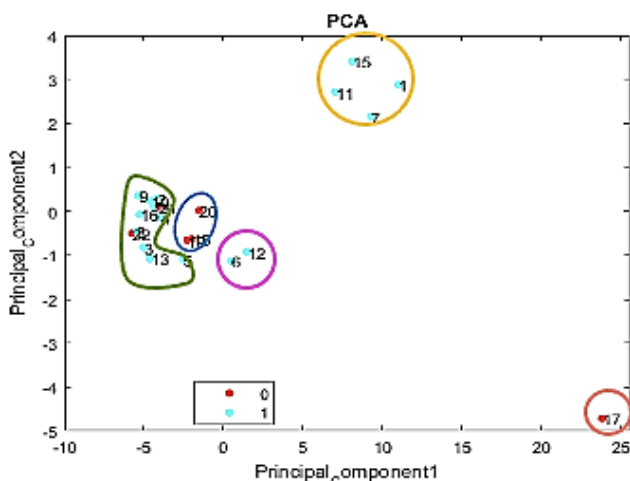


Рисунок 4. Кластеризация данных ЛДФ у пациенток с ПУБС (синие точки) и условной нормы (красные точки). Основной кластер очерчен зелёной линией, кластер 1 — жёлтой, кластер 2 — розовой, кластер 3 — синей, кластер 4 — красной

Figure 4. Clustering of LDF data in PUPS patients (blue points) and conditional norm (red points). The main cluster is outlined in green, cluster 1 in yellow, cluster 2 in pink, cluster 3 in blue, cluster 4 in red

ние данных ЛДФ группы «ПУБС» на разные кластеры указывает на различный патогенез нарушений микроциркуляции тканей уретры.

В ходе анализа данных ЛДФ у двух пациенток группы нормы, без клинических проявлений патологии, были отмечены изменения микроциркуляторного русла, схожие с группой «ПУБС». Мы считаем, что эти пациентки должны быть отнесены к группе риска для развития ПУБС и требуют динамического наблюдения у врача.

Анализ структурных изменений в уретре у больных с ПУБС методом КП ОКТ. На рисунке 5 представлены типичные КП ОКТ

изображения шейки мочевого пузыря и трёх отделов женской уретры в норме (рис. 5 А – D) и при ПУБС с развившимся фиброзом тканей (рис. 5 Е – Н). Ранее нашей исследовательской группой после обследования 30 пациенток с ПУБС методом КП ОКТ было выявлено, что структура тканей уретральной стенки при ПУБС существенно меняется [18]. В данном исследовании с участием 78 пациенток с ПУБС подтверждено: наблюдается атрофия эпителия (в 20,5 – 21,8% случаев) и фиброз подэпителиальных тканей (в 46,0 – 48,2% случаев) (рис. 5 F – H). Выявленные изменения схожи с таковыми при воспалительных заболеваниях

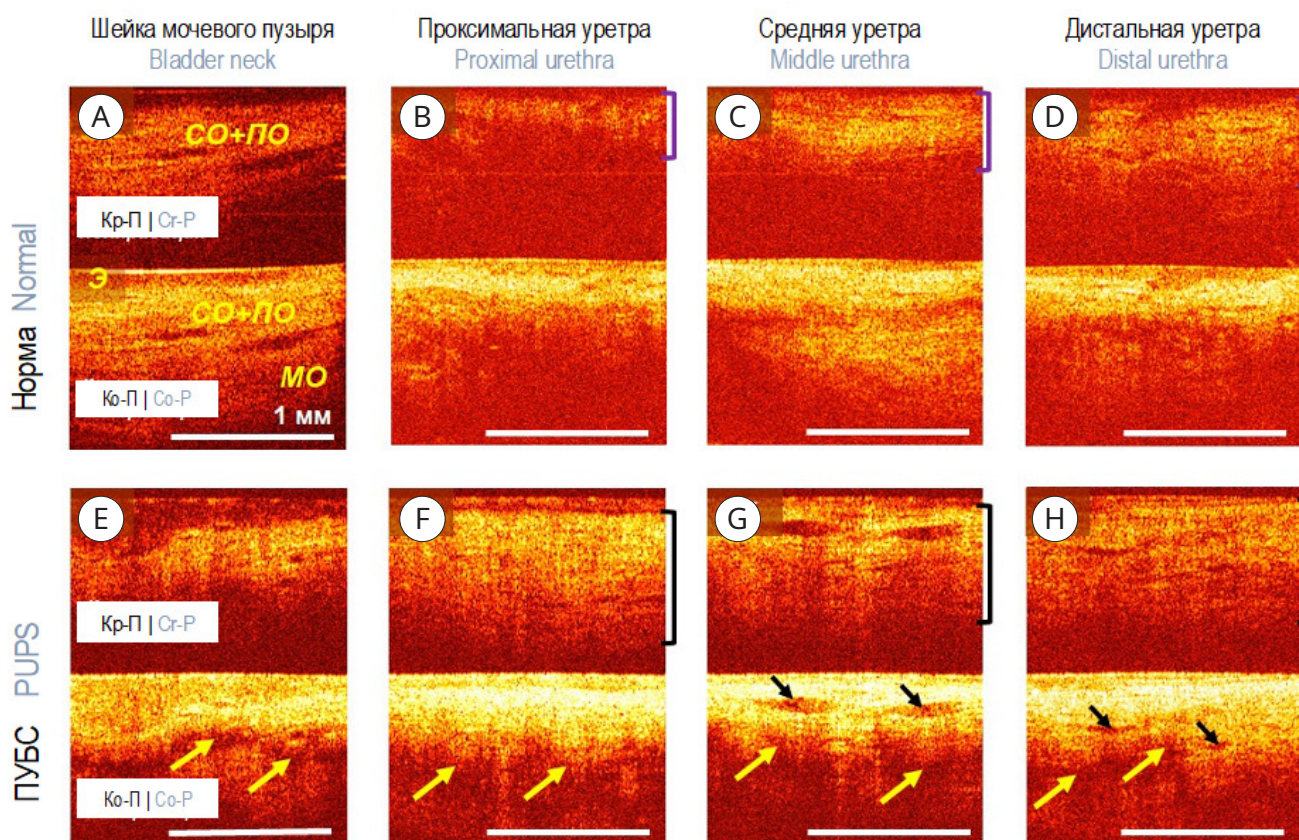


Рисунок 5. Пример фиброзирования соединительнотканной стромы в стенке уретры у пациентки группы ПУБС (Е – Н), визуализируемое *in vivo* с помощью КП ОКТ, по сравнению с группой Н (А – D). При ПУБС (Е – Н) наблюдается характерный для фиброзной ткани эффект двулучепреломления (резкое снижение, но не исчезновение сигнала на изображениях в ко-поляризации, обозначено жёлтыми стрелками). На G, H (чёрные стрелки) видны просветы расширенных вен — признак нарушенного кровоснабжения тканей уретры. Е — зона перехода шейки мочевого пузыря в проксимальную уретру — в шейке зафиксирована гиперплазия эпителия. Кр-П — кросс-поляризация, Ко-П — ко-поляризация

Figure 5. Example of fibrosis of the connective tissue stroma in the urethral wall in a patient from the PUPS group (E – H), visualised *in vivo* using CP OCT, compared to the N group (A – D). In PUBS (E – H), the birefringence effect characteristic of fibrous tissue is also observed (a sharp decrease, but not the disappearance of the signal on images in co-polarization, indicated by yellow arrows). On G, H (black arrows) lumens of dilated veins are visible — a sign of impaired blood supply to the urethral tissues. E — zone of transition of the bladder neck to the proximal urethra — epithelial hyperplasia was detected in the bladder neck. Cr-P — cross-polarisation, Co-P — co-polarisation

инфекционного генеза: в работе [18] нами показано, что фиброз подэпителиальных тканей у пациенток группы хронического воспаления (хронического цистита) был выявлен в 55,5% случаев, атрофия эпителия — в 40,6% случаев.

Метод КП ОКТ даёт возможность зафиксировать изменения структуры тканей до глубины 1,3 – 1,5 мм: в эпителии — атрофию и гиперплазию, в подэпителиальной ткани — воспаление и фиброз.

Исследование состояния коллагеновых и эластических волокон тканей уретры методом нелинейной микроскопии. Показатели среднего значения и медианы сигнала генерации второй гармоники от коллагена в группе «ПУБС» оказались выше (21254 ± 10286 и 18129 ± 10394 усл. ед. соответственно) по сравнению с группой «Н» (12047 ± 4953 усл. ед. ($p < 0,014$) и 8439 ± 4429 усл. ед. ($p < 0,012$)), что указывает на фиброзные изменения в тканях при ПУБС. Расчёт параметров неоднородности и энергии выявил статистически значимые отличия между группами: при ПУБС значения неоднородности составили $0,75 \pm 0,13$ усл. ед., в норме — $0,94 \pm 0,12$ усл. ед. ($p = 0,001$); энергия при ПУБС была равна $2,67 \pm 0,68 \times 10^8$ усл. ед., в норме — $1,60 \pm 0,66 \times 10^8$ усл. ед. ($p = 0,0003$). Полученные данные указывают на

изменения, произошедшие в структурной организации и пространственной укладке коллагеновых волокон при ПУБС: отдельные волокна не прослеживаются, они преимущественно фрагментированы, сигнал генерации второй гармоники становится гомогенным и однородным, тогда как в норме коллагеновые волокна сохранены, неоднородны по толщине, образуют хорошо различимые пучки, имеют рыхлое, но упорядоченное расположение в пространстве (рис. 6). Показатель упорядоченности (когерентность) при ПУБС составил $0,025 \pm 0,011$ усл. ед., что выше, чем в группе «Н» $0,016 \pm 0,010$ усл. ед. ($p = 0,026$). Повышение значений когерентности при ПУБС свидетельствует об увеличении упорядоченности (сонаправленности) расположения коллагеновых волокон в пространстве по сравнению с нормой, где волокна расположены в разных направлениях (рис. 6). Значения параметра перераспределения коллагена и эластина с глубиной (SAAID) в группе ПУБС были ниже $0,63 \pm 0,25$ усл. ед., чем в группе «Н» $0,07 \pm 0,19$ усл. ед. ($p = 0,00001$), что указывает на увеличение количества коллагеновых волокон относительно эластических при ПУБС (рис. 6). Это приводит к значительному разрастанию соединительнотканной стромы и снижению эластичности уретральной стенки.

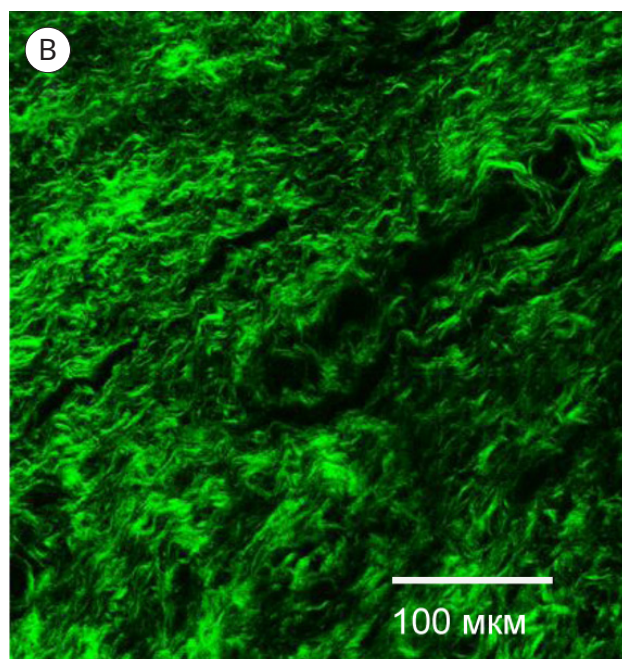
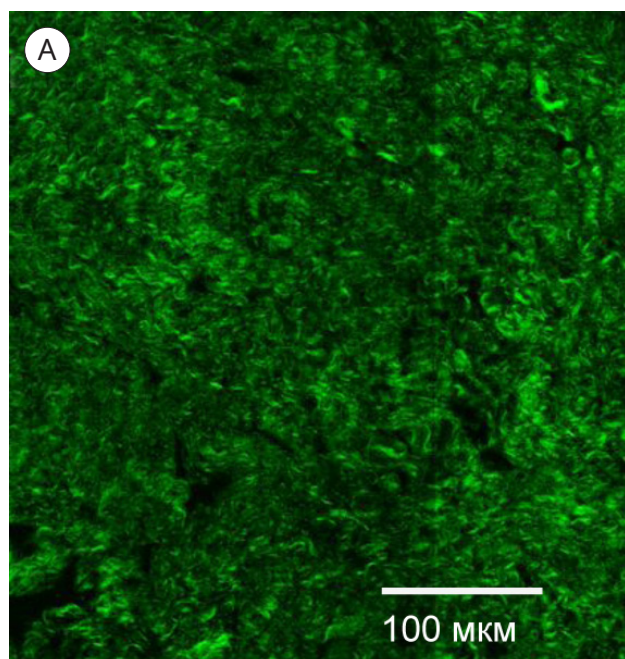


Рисунок 6. Сигнал генерации второй гармоники от коллагеновых волокон соединительной ткани уретры у пациенток группы ПУБС (А) и условной нормы (В)

Figure 6. Second harmonic generation signal from collagen fibers of the urethral connective tissue in patients of the PUPS group (A) and the conditional norm (B)

Обсуждение

Настоящее исследование направлено на выявление отклонений в кровоснабжении тканей уретры у пациенток группы ПУБС по сравнению с женщинами группы условно нормальной уретры, а также оценке изменений в структуре тканей уретры (эпителия и подлежащей соединительной ткани).

Известно, что существует большое количество факторов, которые способны влиять на диаметр кровеносных сосудов микроциркуляторного русла органов. Длительное некомпенсированное изменение просвета кровеносных сосудов может привести к серьёзным нарушениям кровоснабжения (венозному полнокровию, артериальной гиперемии), создавать условия гипоксии. Поддержание артериального давления в сосудах системы кровообращения на определённом уровне путём изменения сосудистого сопротивления и ёмкости венозного русла является основной функцией нервной регуляции [19]. Известны два основных нейрогенных механизма, обуславливающих преимущественное снижение притока артериальной крови к тканям и органам: 1) нейротонический (активация симпатических влияний, повышение адренореактивных свойств стенок артериол) и 2) нейропаралитический (торможение или блокада проведения нервных импульсов по парасимпатическим волокнам к артериолам). В результате разбалансировки нервной регуляции кровоснабжение тканей может измениться [6].

По проведённым нами исследованиям методом ЛДФ установлено, что у пациенток с ПУБС нарушена нейрогенная регуляция тонуса сосудистой стенки микроциркуляторного русла уретры. Наиболее значимыми параметрами, отражающими гемодинамические изменения тканей уретры, являются амплитуды колебаний НТ и МТ кровеносных сосудов. Периферическое сопротивление артериол, тонус сосудистой стенки при ПУБС повышены, что согласуется с данными, полученными в результате обследования пациенток методом ТВУЗИ.

Вторым фактором, влияющим на тонус сосудов и на состояние слизистой оболочки уретры, является гуморальный [20, 21]. Ранее методом КП ОКТ в нашей работе [22] было показано, что изменения эпителия в шейке МП и уретре (гиперплазия или атрофия) зависят от гормонального

фона женщин: у женщин репродуктивного возраста встречаются в 44,4% случаев, в постменопаузальном периоде — в 93,3% наблюдений.

Третьим фактором нарушения кровоснабжения тканей является механическое препятствие току крови. Одним из самых частых причин венозного полнокровия органов малого таза являются артериовенозные конфликты: Nutcracker syndrome, Posterior Nutcracker syndrome и May-Thurner syndrome. В качестве диагностики наличия данной патологии в нашем исследовании использовалась УЗИ доплерография сосудов малого таза и почечных сосудов. У 1 из 44 пациенток был выявлен синдром May-Thurner.

Нарушение трофики тканей приводит к нарушению структуры соединительной ткани и упорядоченности расположения волокон коллагена, так как при гипоксии отмечается усиление синтетической функции фибробластов, что проявляется разрастанием грубоволокнистой соединительной ткани [23]. Накопление грубоволокнистых структур приводит к нарушению трофики и снижению регенераторного потенциала тканей. В итоге гипоксические изменения усугубляются, вызывая ещё более грубые деструктивные изменения и, как следствие этого, вероятно, происходит увеличение просвета уретры, изменение толщины её стенки и нарушение её функции.

Данные о структурных и микроциркуляторных изменениях в уретре и органах малого таза при ПУБС в данной работе получены с использованием четырёх разных оптических методов: три из них применены прижизненно (ТВУЗИ, ЛДФ и КП ОКТ), один — нелинейная конфокальная микроскопия — *ex vivo*. Метод ТВУЗИ с функцией доплерографии для изучения уретры при ПУБС ранее не применялся. Результаты проведённого исследования показали, что метод даёт исключительно важную информацию об изменениях как в самом органе (диаметр просвета и толщина стенок), так и о гемодинамике, в том числе в выявлении венозного застоя в малом тазу. При венозной гиперемии происходит гипотрофия органа и отёк ткани из-за увеличения гемодинамического давления на стенку вены [24]. Считаём целесообразным включение метода ТВУЗИ в протокол исследования пациенток при хронических тазовых болях любой

этиологии: метод позволит уточнить вклад нарушений в микроциркуляторном русле в общем патогенезе заболевания.

Метод ЛДФ для диагностики нарушения гемодинамики микроциркуляторного русла широко применяется во многих отраслях медицины: хирургия [25], комбустиология [26], неврология [27], урология [28] и др. Использование ЛДФ позволяет выявить среди женщин условной нормы группы риска для развития ПУБС. Также среди пациенток, страдающих ПУБС, с помощью ЛДФ можно определить характер нарушения кровоснабжения стенки уретры, что позволит подобрать патогномоничное и персонифицированное лечение.

Метод КП ОКТ используется в клинической практике как оптическая биопсия тканей, позволяя прижизненно исследовать структуру органа на глубину до 2 мм с высоким разрешением [9 – 13]. Применение данного метода особенно актуально при ПУБС, поскольку взятие образцов тканей на гистологическое исследование усугубит состояние пациенток. Методом КП ОКТ удаётся визуализировать такие изменения тканей уретры, как атрофия и гиперплазия эпителия, фиброз соединительнотканной стромы, атипичное расширение просветов кровеносных сосудов (рис. 5 F – H). Кроме того, данные нелинейной конфокальной микроскопии об изменении структуры и пространственного расположения коллагеновых волокон при ПУБС, а именно об увеличении их количества вплоть до разви-

тия выраженного фиброза соединительной ткани уретры, коррелируют с результатами прижизненного КП ОКТ исследования. Однако следует отметить, что картина изменений может отличаться в зависимости от фоновых и сопутствующих заболеваний, возраста женщин и прочих факторов. Поэтому мы считаем, что КП ОКТ исследование необходимо проводить при каждом плановом визите пациенток и в зависимости от результата корректировать назначаемое лечение.

Таким образом, КП ОКТ может быть использован как самостоятельный неинвазивный метод диагностики состояния структурных изменений тканей нижних мочевыводящих путей при осмотре пациентов не только с ПУБС, но и при хронических тазовых болях иной природы и локализации.

Заключение

Для пациентов с ПУБС характерно снижение гемодинамических показателей в тканях уретры по сравнению с состоянием уретры в норме, что свидетельствует о дисбалансе нейрогенной регуляции микрососудистого русла. ТВУЗИ и ЛДФ в сочетании с КП ОКТ позволяют прижизненно выявить наличие микроциркуляторных и, как следствие, структурных изменений в тканях уретры. Включение этих методов в алгоритм исследования позволяет получать достоверную информацию об основных звеньях патогенеза ПУБС.

Список литературы | References

1. Nugraha B, Gutenbrunner C, Barke A, Karst M, Schiller J, Schäfer P, Falter S, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: functioning properties of chronic pain. *Pain*. 2019;160(1):88-94. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001433
2. Perrot S, Cohen M, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain*. 2019;160(1):77-82. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001389
3. Правдивцев В.А., Козлов С.Б., Ефременков С.В., Нарезкина Л.П., Осипов Н.М., Евсеев А.В., Остапенко В.М. Физиология боли и обезболивающей системы организма. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2003;4:87-96. Pravdivtsev V.A., Kozlov S.B., Efremenko S.V., Narezkina L.P., Osipov N.M., Evseev A.V., Ostapenko V.M. Physiology of pain and the analgesic system of the body. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2003;4:87-96. (In Russian).
4. Кукушкин М.Л. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли. Лечащий врач. 2008;4:61-64. Kukushkin M.L. Etiopathogenetic principles for the treatment of chronic pain. *Lechaschi vrach*. 2008;4:61-64. (In Russian). eLIBRARY ID: 10023732; EDN: ILJCBN
5. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. М.: Гэотар-медиа; 2010. Litvitsky P.F. Pathophysiology. Moscow: Geotar-media. 2010. (In Russian)
6. Шмидт Г., Бойшер-Вилемс Б., Брандт М.В.М. Дифференциальная диагностика при ультразвуковых исследованиях: иллюстрированное руководство. М.: МЕДпресс-информ; 2014. Schmidt G., Beuscher-Wilhelms B., Brandt M.W.M. Differential diagnosis in ultrasound: an illustrated guide. Moscow: MEDpress-inform; 2014. (In Russian).

7. Шаповалова А.Г. Ультразвуковое исследование как высший уровень клинической диагностики. Медицина и экология. 2013;1(66):11-14.
Shapovalova A.G. Ultrasound examination as the highest level of clinical diagnostics. Medicine and ecology. 2013;1(66):11-14. (In Russian).
8. Murray AK, Herrick AL, King TA. Laser Doppler imaging: a developing technique for application in the rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford). 2004;43(10):1210-8.
DOI: 10.1093/rheumatology/keh275
9. Киселева Е.Б., Гладкова Н.Д., Сергеева Е.А., Кириллин М.Ю., Губарькова Е.В., Карабут М.М., Кочуева, М.В. Способ оценки функционального состояния коллагеносодержащей ткани. 2016.
Kiseleva E.B., Gladkova N.D., Sergeeva E.A., Kirillin M.Yu., Gubarkova E.V., Karabut M.M., Kochueva, M.V. A method for assessing the functional state of collagen-containing tissue. 2016. (In Russian).
10. Стрельцова О.С., Крупин В.Н. Хронический цистит: новое в диагностике и лечении. Лечащий врач. 2008;7:12-18.
Streltsova O.S., Krupin V.N. Chronic cystitis: new in diagnosis and treatment. Lechaschi vrach. 2008;7:12-18. (In Russian).
eLIBRARY ID: 11572861; EDN: JTGMEJ
11. Стрельцова О.С., Гладкова Н.Д., Киселева Е.Б., Карабут М.М., Тарарова Е.А., Юнусова К.Э., Загайнова Е.В. Неинвазивная диагностика рака мочевого пузыря методом кросс-поляризационной оптической когерентной томографии: клинические результаты. Онкоурология. 2010;3:25-31.
Streltsova O.S., Gladkova N.D., Kiseleva E.B., Karabut M.M., Tararova E.A., Yunusova K.E., Zagainova E.V. Non-invasive diagnosis of bladder cancer by cross-polarization optical coherence tomography: clinical results. Cancer urology. 2010;3:25-31. (In Russian).
eLIBRARY ID: 15556163; EDN: NCKUTP
12. Стрельцова О.С., Киселева Е.Б., Молви М.А., Лазукин В.Ф. Структурные особенности уретры у больных с уретральным болевым синдромом. Экспериментальная и клиническая урология. 2019;3:170-177.
Streltsova O.S., Kiseleva E.B., Molvi M.A., Lazukin V.F. Structural features of the urethra in patients with urethral pain syndrome. Experimental and clinical urology. 2019;3:170-177. (In Russian).
DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-170-177
13. Киселева Е.Б., Губарькова Е.В., Дуденкова В.В., Тимашев П.С., Котова С.Л., Тимофеева Л.Б., Гладкова Н.Д. Комплементарное исследование состояния коллагена при заболеваниях мочевого пузыря методами кросс-поляризационной оптической когерентной томографии, нелинейной и атомно-силовой микроскопии. Современные технологии в медицине. 2017;9(1):7-20.
Kiseleva E.B., Gubarkova E.V., Dudenkova V.V., Timashev P.S., Kotova S.L., Timofeeva L.B., Gladkova N.D. Complementary Study of Collagen State in Bladder Diseases Using Cross-Polarization Optical Coherence Tomography, Nonlinear and Atomic Force Microscopy. Sovremennye tehnologii v medicine. 2017;9(1):7.
DOI: 10.17691/stm2017.9.1.01
14. Ballabio D. A MATLAB toolbox for Principal Component Analysis and unsupervised exploration of data structure. Chemometrics and intelligent laboratory systems. 2015;149:1-9.
DOI: 10.1016/j.chemolab.2015.10.003
15. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Амдий Р.Э., Борискин А.Г., Слесаревская М.Н., Лукина Е.Е. Состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря и клинические проявления гиперактивности мочевого пузыря у женщин. Экспериментальная и клиническая урология. 2010;2:52-55.
Al-Shukri S.Kh., Kuzmin I.V., Amdiy R.E., Boriskin A.G., Slesarevskaya M.N., Lukina E.E. Microcirculation in urinary bladder wall and clinical symptoms of overactive bladder in women. Experimental and clinical urology. 2010;2:52-55. (In Russian).
eLIBRARY ID: 17418809; EDN: OREORX
16. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Игнатов Ю.А. Особенности нарушений микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с лейкоплакией мочевого пузыря. Урологические ведомости. 2016;6(3):11-18.
Al-Shukri S.H., Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N., Ignashov Y.A. Disorders of bladder microcirculation and morphologic changes in women with leukoplakia of the bladder. Urology reports (St. - Petersburg). 2016;6(3):11-18. (In Russian).
DOI: 10.17816/uroved6311-18
17. Тимофеева Д.А., Сафонова Е.А. Непроптоз и его профилактика. In world science: problems and innovations. 2019:126-130.
Timofeeva D.A., Safonova E.A. Nephroptosis and its prevention. In world science: problems and innovations. 2019:126-130. (In Russian).
eLIBRARY ID: 37638080; EDN: VRALLB
18. Kiseleva E.B., Moiseev A.A., Kuyarov A.S., Molvi M.A., Gelikonov G.V., Maslennikova A.V., Streltsova O.S. In vivo assessment of structural changes of the urethra in lower urinary tract disease using cross-polarization optical coherence tomography. Journal of Innovative Optical Health Sciences. 2020;13(6): 2050024
DOI: 10.1142/S1793545820500248
19. Поленов С. Основы микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008;7(1):5-19.
Polenov S. Basical aspects of microcirculation. Regional circulation and microcirculation. 2008;7(1):5-19. (In Russian).
eLIBRARY ID: 11651040; EDN: JUYYRF
20. Караченцев А.Н., Сергеев П.В. Вазоактивные эффекты половых гормонов. Проблемы Эндокринологии. 1997;43(2):45-53.
Karachentsev A.N., Sergeev P.V. Vasoactive effects of sex hormones. Problems of Endocrinology. 1997;43(2):45-53. (In Russian).
DOI: 10.14341/probl199743245-53
21. Пушкарь Д.Ю. Тазовые расстройства у женщин. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
Pushkar D.Yu. Pelvic disorders in women. Moscow: MEDpress-inform; 2006. (In Russian).
22. Streltsova O, Kuyarov A, Molvi MSAM, Zubova S, Lazukin V, Tararova E, Kiseleva E. New Approaches in the Study of the Pathogenesis of Urethral Pain Syndrome. Diagnostics (Basel). 2020;10(11):860.
DOI: 10.3390/diagnostics10110860
23. Давлатова И.С., Наумова Л.И., Шишкина, Т.А. Реактивность кишечного эпителия на фоне действия гипоксии разного генеза. Актуальные вопросы современной медицины: Материалы IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств. Астрахань. 2019:274-276.
Davlatova I.S., Naumova L.I., Shishkina, T.A. Reactivity of the intestinal epithelium against the background of

- hypoxia of various origins. Topical issues of modern medicine: Proceedings of the IV International Scientific and Practical Conference of the Caspian States. Astrakhan. 2019;274-276. (In Russian).
eLIBRARY ID: 42842333; EDN: CVIFSH
24. Литвицкий П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(1):82-92.
Litvitskiy P.F. Regional blood flow and microcirculation disorders. Regional blood circulation and microcirculation. 2020;19(1):82-92. (In Russian).
<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92>
25. Байбеков И.М., Бутаев А.Х., Байбеков А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия и возможности её использования для диагностики в хирургии. Вестник экстренной медицины. 2013;2:56-58.
Baibekov I.M., Butaev A.Kh., Baibekov A.I. Laser Doppler flowmetry and its possible use for diagnostic in surgery. Bulletin of Emergency Medicine. 2013;2:56-58. (In Russian).
26. Крылов К.М., Юрова Ю.В., Крылов П.К., Орлова О.В. Лазерная доплеровская флоуметрия в комбустиологии. Скорая медицинская помощь. 2017;18(1):29-33.
Krylov K.M., Yurova Yu.V., Krylov P.K., Orlova O.V. Laser Doppler flowmetry in combustiology. Emergency. 2017;18(1):29-33. (In Russian).
eLIBRARY ID: 28289931; EDN: XVBUCH
27. Миронов, С.П., Ветрилэ С.Т., Крупаткин А.И., Швеце В.В. Микрогемодициркуляция нервных корешков и твердой мозговой оболочки до и после дискэктомии при поясничных болях. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2006;3:57-60.
Mironov, S.P., Vetrila S.T., Krupatkin A.I., Shvets V.V. Micro-hemodirculation of nerve roots and dura mater before and after discectomy for lumbar pain. Bulletin of Traumatology and Orthopedics. N.N. Priorova. 2006;3:57-60. (In Russian).
eLIBRARY ID: 9227109; EDN: HTXVSB
28. Неймарк, А.И., Сизов К.А., Кондратьева Ю.С. Использование лазерной доплеровской флоуметрии в оценке микроциркуляторных расстройств у больных с хроническим циститом на фоне озонотерапии. Лазерная медицина. 2011;15(4): 18-21.
Neimark A.I., Sizov K.A., Kondratieva Yu.S. The use of laser Doppler flowmetry in the assessment of microcirculatory disorders in patients with chronic cystitis on the background of ozone therapy. Laser Medicine. 2011;15(4):18-21. (In Russian).
eLIBRARY ID: 17100608; EDN: OKFNOX

Сведения об авторах

Антон Сергеевич Куяров — аспирант кафедры урологии им Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Нижний Новгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-0503-6128>

kuyarov.anton@mail.ru

Елена Борисовна Киселева — канд. биол. наук; старший научный сотрудник НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Нижний Новгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-4769-417X>

kiseleva84@gmail.com

Лев Александрович Матвеев — канд. физ.-мат. наук; старший научный сотрудник лаборатории волновых методов исследования структурно-неоднородных сред ИПФ РАН

Нижний Новгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5736-820X>

lionnn52rus@mail.ru

Варвара Вадимовна Дуденкова — канд. физ.-мат. наук; научный сотрудник НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Нижний Новгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-6761-5585>

orannge@mail.ru

Ольга Сергеевна Стрельцова — д-р мед. наук, доцент; профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Нижний Новгород, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-9097-0267>

strelzova_uro@mail.ru

Information about the authors

Anton S. Kuyarov — M.D., Postgrad. Student, Dept. of Urology n.a. E.V. Shakhov, Privolzhsky Research Medical University

Nizhny Novgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-0503-6128>

kuyarov.anton@mail.ru

Elena B. Kiseleva — Cand.Sc.(Bio); Senior Researcher, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Privolzhsky Research Medical University

Nizhny Novgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4769-417X>

kiseleva84@gmail.com

Lev A. Matveev — Cand.Sc.(Phys and Math); Senior Researcher, Laboratory of Wave Methods for Studying Structurally Inhomogeneous Media, Federal Research Centre — Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences

Nizhny Novgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-5736-820X>

lionnn52rus@mail.ru

Varvara V. Dudenkova — Cand.Sc.(Phys and Math); Researcher, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Privolzhsky Research Medical University

Nizhny Novgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-6761-5585>

orannge@mail.ru

Olga S. Strelzova — M.D., Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Docent); Prof., Dept. of Urology n.a. E.V. Shakhov, Privolzhsky Research Medical University

Nizhny Novgorod, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-9097-0267>

strelzova_uro@mail.ru



Ишемическая болезнь сердца и течение рака предстательной железы при его первичной верификации

© Евгений В. Помешкин^{1,2}, Сергей В. Попов¹, Игорь Н. Орлов¹,
Андрей И. Брагин-Мальцев^{3,4}, Светлана А. Помешкина⁵, Ольга Л. Барбараш⁵

¹ Клиническая больница Святителя Луки [Санкт-Петербург, Россия]

² Кемеровский государственный университет [Кемерово, Россия]

³ Кемеровский государственный медицинский университет [Кемерово, Россия]

⁴ Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского [Кемерово, Россия]

⁵ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний [Кемерово, Россия]

Аннотация

Введение. В последние годы клинический и практический интерес к злокачественным новообразованиям и заболеваниям сердечно-сосудистой системы крайне велик. Данные нозологии являются основными причинами госпитализаций и смертности во всем мире.

Цель исследования. Оценить распространённость сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска среди пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы (РПЖ), а также выявить взаимосвязь тяжести РПЖ с наличием ишемической болезни сердца.

Материалы и методы. В исследование включены 140 пациентов с впервые диагностированным РПЖ. Медиана возраста — 65 [62; 70] лет. Всем пациентам определяли уровень простатспецифического антигена (ПСА), производили магнитнорезонансную томографию органов малого таза, биопсию предстательной железы с определением степени дифференцировки опухоли по Gleason. Все пациенты заполняли опросник международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5). В зависимости от наличия ИБС все пациенты были разделены на две группы: пациенты с РПЖ без ИБС — группа 1 (n = 94 (67 %)) и пациенты с РПЖ и ИБС — группа 2 (n = 46 (33 %)).

Результаты. Группы не различались по таким показателям, как возраст, индекс массы тела, липидный статус, частота встречаемости сахарного диабета 2 типа, объём простаты. Однако у пациентов с ИБС более выражена эректильная дисфункция в отличие от пациентов без ИБС (10 и 18 баллов по шкале МИЭФ-5 соответственно; p = 0,03). Уровень ПСА значимо выше в группе пациентов с ИБС чем в группе без ИБС (15,8 нг/мл и 10,1 нг/мл соответственно; p = 0,03), что говорит о возможно более высокой злокачественности процесса. Кроме того, в группе пациентов с ИБС статистически значимо чаще встречались пациенты с более высокой степенью злокачественности РПЖ по классификации Международного общества уропатологов ISUP 4 / 5 в отличие от пациентов без ИБС (12 (26%) и 10 (11%) соответственно; p = 0,01). При сравнительном анализе риска возможного рецидива РПЖ, который учитывался по таким параметрам, как уровень ПСА, индекс Gleason с определением ISUP, оказалось, что в группе пациентов с ИБС было статистически значимо больше пациентов с высоким риском прогрессии в сравнении с пациентами без ИБС (20 (44 %) и 26 (28%) соответственно; p = 0,02).

Заключение. Пациенты с РПЖ и сопутствующей ИБС имеют более выраженные нарушения эректильной функции, характеризуются более тяжёлым коморбидным фоном, в анамнезе чаще отмечается ОНМК. Кроме того, пациенты с РПЖ и наличием ИБС имеют более высокую степень злокачественности опухолевого процесса и более высокий риск прогрессии РПЖ.

Ключевые слова: рак простаты; факторы риска; ишемическая болезнь сердца

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГАУЗ «ККБ СМП им. М.А. Подгорбунского» (Протокол № 143 от 10.07.2020 года). **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года. **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию их обезличенных данных. **Вклад авторов:** Е.В. Помешкин — концепция исследования, анализ данных, статистическая обработка материала, критический обзор, научное редактирование, научное руководство; С.В. Попов, И.Н. Орлов — анализ результатов, критический обзор, научное редактирование; А.И. Брагин-Мальцев — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка материала, написание текста рукописи; С.А. Помешкина, О.Л. Барбараш — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ результатов, научное редактирование.

✉ **Корреспондирующий автор:** Андрей Игоревич Брагин-Мальцев; bragin_maltsev@mail.ru

Поступила в редакцию: 29.04.2023. **Принята к публикации:** 11.07.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Помешкин Е.В., Попов С.В., Орлов И.Н., Брагин-Мальцев А.И., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Ишемическая болезнь сердца и течение рака предстательной железы при его первичной верификации. *Вестник урологии*. 2023;11(3):68-76. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-68-76.

Coronary heart disease and the course of newly detected prostate cancer

© Evgeny V. Pomeshkin^{1,2}, Sergey V. Popov¹, Igor N. Orlov¹,
Andrey I. Bragin-Maltsev^{3,4}, Svetlana A. Pomeshkina⁵, Olga L. Barbarash⁵

¹ St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital [St. Petersburg, Russian Federation]

² Kemerovo State University [Kemerovo, Russian Federation]

³ Kemerovo State Medical University [Kemerovo, Russian Federation]

⁴ Podgorbunsky Kuzbass Clinical Emergency Hospital [Kemerovo, Russian Federation]

⁵ Federal State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases [Kemerovo, Russian Federation]

Abstract

Introduction. In recent years, the clinical and practical interest in malignant neoplasms and diseases of the cardiovascular system has been extremely high. These nosologies are the leading causes of hospitalisations and deaths worldwide.

Objective. To assess the prevalence of coronary heart disease and risk factors among patients with newly diagnosed prostate cancer, as well as to identify their relationship with the severity of prostate cancer.

Materials & methods. The study included 140 newly diagnosed prostate cancer (PCa) patients with a median age of 65 [62; 70] years. All patients had the level of prostate-specific antigen, pelvic MRI, prostate biopsy with determination of Gleason score, all patients filled out the questionnaire of the International Index of Erectile Function (IIEF-5). Depending on the presence of coronary heart disease (CHD), all patients were divided into two groups: Group 1 — 94 (67%) PCa patients without CHD; Group 2 — 46 (33%) PCa patients with CHD

Results. In a comparative analysis, the groups did not differ in indicators such as age, BMI, prostate volume, incidence of diabetes mellitus type 2, and lipid status level. However, in PCa patients with CHD, erectile dysfunction was statistically significantly more pronounced than in patients without CHD (10 vs 18 IIEF5 points, $p = 0.03$), respectively. In terms of PSA levels, it turned out that in Group 2, this indicator was significantly higher than in Group 1 (15.8 ng/ml vs 10.1 ng/ml, $p = 0.03$), respectively, which indicates possibly more high malignancy of the process. Furthermore, in Group 2, patients with a high grade PCa according to the classification of The International Society of Urological Pathology (ISUP) 4 / 5 were statistically significantly more common compared to patients of Group 1 (12 (26%) vs. 10 (11%), $p = 0.01$), respectively. In a comparative analysis of patients depending on the risk of a possible PCa recurrence of, which was taken into account by such parameters as PSA level, Gleason index + ISUP grade, it turned out that in Group 2 there were statistically significantly more patients with a higher risk of PCa progression compared to Group 1 (20 (44%) vs 26 (28%), $p = 0.02$), respectively.

Conclusion. PCa patients with concomitant CHD are characterized by a higher waist circumference, they had lower indicators of erectile function, a more pronounced comorbid background, and more often had a history of stroke. In addition, PCa patients with CHD had a high grade PCa and a higher risk of PCa progression.

Keywords: prostate cancer; risk factors; cardiac ischemia

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Ethical approval.** The study was approved by the Ethical Committee of the Podgorbunsky Kuzbass Clinical Emergency Hospital (Protocol No. 143 dated July 10, 2020). **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 informed consent for participation in the study and publication of their anonymised data. **Authors' contribution:** E.V. Pomeshkin — research design & concept, critical review, data analysis, scientific editing, statistical data processing; S.V. Popov, I.N. Orlov — scientific editing, critical review, data analysis; A.I. Bragin-Maltsev — data acquisition, data analysis, statistical data processing, drafting the manuscript; S.A. Pomeshkina, O.L. Barbarash — research design & concept, data analysis, scientific editing.

✉ **Corresponding author:** Andrey I. Bragin-Maltsev; bragin_maltsev@mail.ru

Received: 04/29/2023. **Accepted:** 07/11/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Pomeshkin E.V., Popov S.V., Orlov I.N., Bragin-Maltsev A.I., Pomeshkina S.A., Barbarash O.L. Coronary heart disease and the course of newly detected prostate cancer. *Urology Herald*. 2023;11(3):68-76. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-68-76.

Введение

Злокачественные новообразования и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основными причинами госпитализации и смертности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохра-

нения (ВОЗ), в 2018 году около 9,6 миллиона смертей произошли от рака, и примерно 1,8 миллиона из них — от рака предстательной железы (РПЖ) [1 – 3]. РПЖ занимает четвертое место по числу летальных исходов в мире [3]. В России смертность от

РПЖ занимает второе место после опухолей трахеи, бронхов и лёгкого [4].

По данным ВОЗ, ССЗ, главным образом ассоциированные с атеросклерозом, занимают первое место среди причин смерти во всем мире, в том числе и в России [5]. В настоящее время все больше появляется данных, посвящённых связи между РПЖ и ССЗ. Ряд исследований позволяют предположить, что в популяции больных РПЖ риск ССЗ выше, чем в общей когорте населения, даже после поправки на возраст [6]. Кроме того, именно ССЗ являются ведущей причиной смертности у пациентов с РПЖ [7, 8].

Существуют установленные факторы риска развития РПЖ, такие как возраст, этническая принадлежность, семейный анамнез и другие генетические факторы, которые не подвергаются сомнению [9, 10]. В последнее время всё больше данных указывает на перекрещивающиеся факторы риска РПЖ и ССЗ [11]. Поиск ассоциаций ССЗ и их факторов риска с онкологическими заболеваниями является одной из актуальных проблем как онкоурологии, так и кардиологии. Выявление этих взаимосвязей позволит открыть новые горизонты для ранней диагностики и лечения этих заболеваний. Однако распространённость ССЗ и их факторов риска в этой популяции описаны недостаточно, а данные весьма противоречивы.

Цель исследования. Оценить распространённость сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска среди пациентов с впервые выявленным РПЖ, а также выявить взаимосвязь тяжести РПЖ с наличием ишемической болезни сердца.

Материал и методы

Обследовано 140 пациентов, поступивших в Кузбасскую клиническую больницу скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского с января 2020 года по октябрь 2022 года с впервые диагностированным РПЖ. Медиана возраста — 65 [45; 78] лет.

Все выполненные исследования с участием пациентов соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол настоящего исследова-

ния был одобрен локальным этическим комитетом ГАУЗ «ККБ СМП им. М.А. Подгорбунского». Все пациенты, принявшие участие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование — наличие у мужчины впервые диагностированного РПЖ, без гормональной терапии.

Критерии исключения — отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам определяли уровень простатспецифического антигена (ПСА) (набор реагентов для иммуноферментного определения общего ПСА (ООО «Хема-Медика», Москва, РФ), производили магниторезонансную томографию (МРТ) органов малого таза на высокопольном 32-канальном томографе экспертного класса Philips Achieva 1.5T ("Philips Inc.", Reedsville, PA, USA); выполняли биопсию предстательной железы с определением степени дифференцировки опухоли по Gleason. Также пациенты заполняли опросник международного индекса эректильной функции МИЭФ-5 (The International Index of Erectile Function, IIEF-5) [12].

По данным МРТ, у 118 (84,28%) пациентов опухолевый процесс локализовался в предстательной железе без экстракапсулярной экстензии (T1c – T2b), у 22 (15,72%) — опухолевый процесс носил более высокую градацию (T3a – T3b).

Наличие ишемической болезни сердца (ИБС) оценивали по наличию документально зарегистрированных ССЗ, таких как перенесённый инфаркт миокарда, подтверждённый ангиографически стеноз коронарных артерий, реваскуляризирующие процедуры коронарных артерий в анамнезе.

В зависимости от наличия ИБС все пациенты были разделены на две группы: пациенты с РПЖ без ИБС — группа 1 (n = 94 (67 %)) и пациенты с РПЖ и с ИБС — группа 2 (46 (33 %)).

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием специализированного программного обеспечения STATISTICA 10.0 ("StatSoft Inc.", Tulsa, OK, USA). Для проведения аналитических расчётов были определены типы имеющихся данных. Гипотезу о нормальном распределении данных проверяли с использованием критериев Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение,

Таблица 1. Сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с впервые выявленным РПЖ (n = 140)
Table 1. Cardiovascular risk factors in patients with newly diagnosed PCa (n = 140)

Показатели * <i>Characteristic *</i>	Пациенты с раком предстательной железы <i>Patients with prostate cancer</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	65 [62; 70]
Курящие пациенты <i>Smoking patients,</i>	32 (23%)
Бывшие курильщики <i>Former smokers</i>	56 (40%)
Ожирение <i>Obesity</i>	6 (5%)
Абдоминальное ожирение <i>Abdominal obesity</i>	108 (77%)
Сахарный диабет 2 типа <i>Type 2 diabetes</i>	14 (10%)
Гипертоническая болезнь <i>Hypertonic disease</i>	102 (73%)
Хроническая сердечная недостаточность <i>Chronic heart failure</i>	52 (37%)
Острая недостаточность мозгового кровообращения <i>Acute cerebrovascular insufficiency</i>	8 (6%)
Ишемическая болезнь сердца <i>Cardiac ischemia</i>	46 (33%)

Примечание. * количественные показатели представлены в виде медианы (Me) в совокупности с первым Q1 и третьим Q3 квартилями — Me [Q25; Q75]; для качественных показателей указано количество случаев с процентным соотношением — n (%)

Note. * quantitative indicators are represented by the median (Me) in conjunction with the first Q1 and third Q3 quartiles — Me [Q25; Q75]; for qualitative indicators, the number of cases is indicated with a percentage ratio — n (%)

были приведены среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Распределения, отличные от нормального, описаны при помощи медианы (Me), перцентилей и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. В независимых группах применяли непараметрический критерий Mann-Whitney (U-критерий). Сравнение дискретных величин осуществляли с использованием критерия Pearson's χ^2 с поправкой на непрерывность по Yates. При малом числе случаев в одной из сравниваемых групп (5 и менее) использовали двусторонний критерий Fisher's (F-критерий). Различия считали статистически достоверными при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика кардиоваскулярных факторов риска и их распространённость среди пациентов с впервые выявленным РПЖ представлены в таблице 1.

У пациентов с ИБС в 24 (52%) случаях в анамнезе регистрировался постинфарктный кардиосклероз, в 22 (48 %) — чрескожные вмешательства или коронарное шунтирование.

В группе с ИБС статины принимали 16 (34 %) человек, а также 6 (6%) пациентов, не имеющих ИБС, принимали статины из-за отношения к высокому риску по шкале SCORE.

В таблице 2 представлена сравнительная характеристика пациентов с впервые выявленным РПЖ в зависимости от наличия ИБС.

Сравниваемые группы не различались по таким показателям, как возраст, индекс массы тела, липидный статус, частота встречаемости сахарного диабета 2 типа, объём предстательной железы. Однако пациенты группы 2 с тенденцией к достоверности имели более высокую окружность талии ($p = 0,07$), у них отмечались статистически значимо более низкие показатели эректильной функции по опроснику МИЭФ-5 ($p = 0,03$), а в анамнезе более часто встречалось перенесённое острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Кроме того, у пациентов с ИБС был статистически достоверно более высоким уровень ПСА ($p = 0,03$), в отличие от пациентов без ИБС, который указывает на более высокие риски прогрессирования РПЖ.

Оценка сравниваемых групп по степени злокачественности РПЖ в соответствии с классификацией Международного общества уропатологов (International Society of Urological Pathology, ISUP) от 2014 года представлена в таблице 3. В группе пациентов с ИБС значимо чаще встречались пациенты с РПЖ более высокой злокачественности (ISUP 4 / 5) в отличие от пациентов без ИБС, у которых чаще встречались группы ISUP 2 / 3.

Таблица 2. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с РПЖ в зависимости от наличия ИБС

Table 2. Clinical and anamnestic characteristics of PCa patients depending on the presence of CHD

Показатели * Characteristic *	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	p
Возраст, лет Age, years	65 [61; 70]	66 [63; 72]	0,20
Индекс массы тела, кг/м ² Body Mass Index, kg/m ²	24,9 [23; 26,1]	25,3 [22,6; 26]	0,83
Окружность талии, см Waist circumference, cm	97 [93; 105]	100 [94; 107]	0,07
Абдоминальное ожирение Abdominal obesity	70 (74%)	38 (83%)	0,54
Холестерин общий, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	5,4 [4,5; 6,3]	5,3 [3,8; 5,7]	0,30
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л High density lipoproteins, mmol/l	1,38 [1,13; 1,67]	1,34 [1,12; 1,53]	0,56
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л Low density lipoproteins, mmol/l	3,32 [5,8; 2,6]	3,3 [2,1; 3,77]	0,39
Курящие пациенты Smoking patients	14 (10%)	18 (13%)	0,06
Бывшие курильщики Former smokers	32 (23%)	24 (18%)	1,16
Сахарный диабет 2 типа Type 2 diabetes mellitus	8 (9%)	6 (13%)	0,49
Гипертоническая болезнь Hypertonic disease	56 (59%)	46 (100%)	0,006
Острая недостаточность мозгового кровообращения Acute cerebrovascular insufficiency	0 (0%)	8 (17%)	< 0,001
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	6 (6%)	46 (100%)	< 0,001
Объём простаты, см ³ Prostate volume, cm ³	39,9 [32,2; 47,9]	40 [32; 152]	0,54
Уровень ПСА, нг/мл PSA level (ng/ml)	10,1 [7; 18]	15,8 [9,6; 43]	0,03
МИЭФ-5, баллы IIEF-5, баллы	18 [10; 23]	10 [5; 16]	0,03

Примечания. 1) * количественные показатели представлены в виде медианы (Me) в совокупности с первым Q1 и третьим Q3 квартилями — Me [Q25; Q75]; для качественных показателей указано количество случаев с процентным соотношением — n (%). 2) ПСА — простатспецифический антиген; МИЭФ-5 — международный индекс эректильной функции

Notes. 1) * quantitative indicators are represented by the median (Me) in conjunction with the first Q1 and third Q3 quartiles — Me [Q25; Q75]; for qualitative indicators, the number of cases is indicated with a percentage ratio — n (%). 2) PSA — Prostate specific antigen; IIEF — The International Index of Erectile Function

Таблица 3. Степень злокачественности РПЖ (по ISUP) в зависимости от наличия ИБС

Table 3. PCa malignancy (according to ISUP) depending on the presence of CHD

ISUP * ISUP *	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	p
1 (ИГ 2 – 6) 1 (GI 2 – 6)	48 (51%)	30 (65%)	0,07
2 / 3 (ИГ 7) 2 / 3 (GI 7)	36 (38%)	4 (9%)	< 0,001
4/5 (ИГ 8 – 10) 4 / 5 (GI 8 – 10)	10 (11%)	12 (26%)	0,01

Примечания. 1) * указано количество случаев с процентным соотношением — n (%). 2) ИГ — индекс Gleason

Notes. 1) * the number of cases with a percentage — n (%). 2) GI — Gleason index

Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2022) [13], все пациенты были разделены на группы риска по биохимическому рецидиву локализованного и местно-распространённого РПЖ на низкий, промежуточный и высокий. Учитывались такие параметры, как уровень ПСА (общий) крови, индекс Gleason с определением ISUP. Оказалось, что в группе с ИБС количество пациентов с низким и средним риском прогрессии рака не различалось

в сравнении с группой без ИБС, а вот количество пациентов с высоким риском было значительно выше в группе с ИБС в сравнении с группой без неё (табл. 4).

При выполнении МРТ простаты с контрастированием с целью оценки вероятности присутствия клинически значимого рака был проанализирован показатель PI-RADS V2.1 [14]. Различий между сравниваемыми группами по данному показателю не отмечено (табл. 5).

Таблица 4. Степень риска прогрессии РПЖ в зависимости от наличия ИБС
Table 4. Risk of PCa progression depending on the presence of CHD

Риск прогрессии рака * Risk of cancer progression *	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	p
Низкий Low	30 (32%)	12 (26%)	0,43
Промежуточный Intermediate	38 (40%)	14 (30%)	0,18
Высокий High	26(28%)	20(44%)	0,02

Примечание. * указано количество случаев с процентным соотношением — n (%)

Note. * the number of cases with a percentage — n (%)

Таблица 5. Оценка PI-RADS V2.1 в зависимости от наличия ИБС
Table 5. PI-RADS V2.1 score based on the presence of CHD

PI-RADS V2.1 *	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	p
3	16 (17%)	6 (13%)	0,97
4	24 (25%)	14 (30%)	0,20
5	54 (58%)	26 (57%)	0,78

Примечание. * указано количество случаев с процентным соотношением — n (%)

Note. * the number of cases with a percentage — n (%)

Обсуждение

Увеличение выживаемости при РПЖ привело к тому, что всё больше внимания уделяется конкурирующим рискам у этой категории пациентов [15]. В частности, сердечно-сосудистые факторы риска и атеросклеротические поражения являются довольно распространёнными у пациентов с РПЖ [16, 17]. Одной из ведущих причин смертности у мужчин с РПЖ являются атеросклеротические поражения [18]. Все больше данных указывает на перекрывающиеся факторы риска рака и ССЗ [11], а уменьшение модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с раком даёт возможность улучшить выживаемость и оптимизировать качество жизни выживших.

По данным нашего исследования, у пациентов с РПЖ распространённость сердечно-сосудистых факторов риска и ССЗ оказалась высока. Так, из 140 пациентов с РПЖ гипертоническая болезнь была у 102 (73%) пациентов, у 46 (33%) пациентов была верифицирована клинически значимая ИБС, более 60% пациентов — это курильщики и бывшие курильщики, большая часть пациентов имела абдоминальное ожирение (77%).

Схожие данные демонстрирует J.A. Holmes et. al. (2019) Они проанализировали сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с РПЖ, получающих депривацию андрогенов и лучевую терапию. Так, было продемонстрировано, что у 39% пациентов

присутствовали ССЗ, у 22% пациентов — сахарный диабет 2 типа, у 63% — артериальная гипертензия, у 31% — гиперлипидемия [17].

По данным исследования D. P. Leong. et al. (2020), куда было включено 2395 мужчин со средним возрастом 68 лет с впервые выставленным диагнозом РПЖ или впервые назначенной депривацией андрогенов, распространённость ССЗ составила 22%, высокий сердечно-сосудистый риск, оценённый по Framingham scale (выше 17 баллов), установлен у 35% пациентов, 58% пациентов являлись нынешними или бывшими курильщиками, 16% — страдали сахарным диабетом, 31% — ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²), 45% — артериальной гипертензией, а 23% пациента имели высокий уровень артериального давления, но ранее им артериальную гипертензию не диагностировали [16].

S. Di Francesco et al. (2014) также продемонстрировали, что сердечно-сосудистые факторы риска и заболевания уже присутствуют у пациентов с РПЖ с момента первоначального диагноза рака даже в отсутствие гормональной терапии [19]. Они продемонстрировали не только высокую распространённость сердечно-сосудистых факторов риска и ССЗ, но и отметили, что у пациентов с РПЖ более выражена степень атеросклероза в отличие от пациентов без РПЖ. Несмотря на противоречивые данные, в дальнейших своих исследованиях S. Di Francesco et al. (2019) продемонстрирова-

ли, что артериальная гипертония, гиперхолестеринемия и атеросклеротические поражения были в значительной степени связаны с прогрессированием метастатического РПЖ [20].

В нашем исследовании было продемонстрировано, что пациенты с РПЖ и сопутствующей ИБС с тенденцией к достоверности имели более высокую окружность талии ($p = 0,07$), они чаще имели в анамнезе ОНМК. Кроме того, пациенты с сопутствующей ИБС имели более выраженные нарушения эректильной функции в отличие от пациентов без ИБС.

При анализе уровня ПСА у пациентов с РПЖ оказалось, что у пациентов с ИБС показатель ПСА был также статистически значимо выше ($p = 0,03$), что указывает на прогностически более высокий риск прогрессии РПЖ у этой категории пациентов.

При сравнении групп по степени злокачественности РПЖ по классификации ISUP оказалось, что у пациентов с ИБС чаще встречалась группы ISUP 4 / 5, то есть группы более высокой злокачественности, а в группе без ИБС — более низкой злокачественности (группы ISUP 2 / 3). Кроме того,

в группе с ИБС количество пациентов с высоким риском прогрессии РПЖ, оценённом с помощью таких параметров, как уровень ПСА, индекс Gleason с определением группы ISUP, было значимо выше в сравнении с группой без ИБС (44% и 28%, соответственно; $p = 0,02$).

Заключение

Таким образом, исследование продемонстрировало, что сердечно-сосудистые факторы риска и атеросклеротические поражения присутствуют у пациентов с РПЖ с момента установления диагноза рака. Пациенты с сопутствующей ИБС характеризуются более низкими показателями эректильной функции, более выраженным коморбидным фоном, а в анамнезе чаще отмечается ОНМК. Кроме того, пациенты с РПЖ и наличием ИБС имеют более высокую степень злокачественности опухолевого процесса и более высокий риск прогрессии РПЖ.

Данные результаты требуют дальнейших исследований по выявлению дополнительных факторов риска и механизмом выявленных связей.

Список литературы | References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: 13.04.2023 <https://gco.iarc.fr/today>, accessed
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):313. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941-1953. DOI: 10.1002/ijc.31937
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIOI im. P.A. Gercena filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. (In Russian).
5. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):e56-e528. Erratum in: *Circulation.* 2020;141(2):e33. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
6. Davis MK, Rajala JL, Tyldesley S, Pickles T, Virani SA. The Prevalence of Cardiac Risk Factors in Men with Localized Prostate Cancer Undergoing Androgen Deprivation Therapy in British Columbia, Canada. *J Oncol.* 2015;2015:820403. DOI: 10.1155/2015/820403
7. Epstein MM, Edgren G, Rider JR, Mucci LA, Adami HO. Temporal trends in cause of death among Swedish and US men with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(17):1335-42. DOI: 10.1093/jnci/djs299
8. Cereda V, Falbo PT, Manna G, Iannace A, Menghi A, Corona M, Semenova D, Calò L, Carnevale R, Frati G, Lanzetta G. Hormonal prostate cancer therapies and cardiovascular disease: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2022;27(1):119-134. DOI: 10.1007/s10741-020-09984-2

9. Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, Brawley OW, Brown PH, Cullig Z, Eeles RA, Ford LG, Hamdy FC, Holmberg L, Ilic D, Key TJ, La Vecchia C, Lilja H, Marberger M, Meyskens FL, Minasian LM, Parker C, Parnes HL, Perner S, Rittenhouse H, Schalken J, Schmid HP, Schmitz-Dräger BJ, Schröder FH, Stenzl A, Tombal B, Wilt TJ, Wolk A. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):e484-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70211-6
10. Рева С.А., Кудинова Н.И., Лапин С.В., Петров С.В. Генетическое исследование как метод оценки предрасположенности к развитию рака предстательной железы. *Вестник урологии.* 2020;8(3):103-110. Reva S.A., Kudinova N.I., Lapin S.V., Petrov S.B. Genetic research as a method for assessing susceptibility to prostate cancer. *Urology Herald.* 2020;8(3):103-110. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-3-103-110
11. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation.* 2016;133(11):1104-14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406
12. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49(6):822-30. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00238-0
13. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023.
14. Puryso AS, Rosenkrantz AB, Turkbey IB, Macura KJ. Radiographics Update: PI-RADS Version 2.1-A Pictorial Update. *Radiographics.* 2020;40(7):E33-E37. DOI: 10.1148/rg.2020190207
15. Narayan V, Harrison M, Cheng H, Kenfield S, Aggarwal R, Kwon D, McKay R, Hauger R, Hart N, Conzen S, Borno H, Jim H, Dicker A, Dorff T, Moslehi J, Mucci L, Parsons JK, Saad F, Soule H, Morgans A, Ryan CJ. Improving research for prostate cancer survivorship: A statement from the Survivorship Research in Prostate Cancer (SuRECaP) working group. *Urol Oncol.* 2020;38(3):83-93. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.10.006
16. Leong DP, Fradet V, Shayegan B, Ducepe E, Siemens R, Niazi T, Klotz L, Brown I, Chin J, Lavalley L, Mousavi N, Luke P, Lukka H, Gopaul D, Violette P, Hamilton RJ, Davis MK, Karampatos S, Mian R, Delouya G, Fradet Y, Mukherjee S, Conen D, Chen-Tournoux A, Johnson C, Bessissow A, Dresser G, Hameed AK, Abdel-Qadir H, Sener A, Pal R, Devereaux PJ, Pinthus J. Cardiovascular Risk in Men with Prostate Cancer: Insights from the RADICAL PC Study. *J Urol.* 2020;203(6):1109-1116. DOI: 10.1097/JU.0000000000000714
17. Holmes JA, Anderson RF, Hoffman LG, Showalter TN, Kasibhatla M, Collins SP, Papagikos MA, Barbosa BD, Alligood K, Stravers LJ, Mahbooba Z, Wang AZ, Chen RC. Cardiovascular Preventive Care and Coordination of Care in Prostate Cancer Survivors: A Multi-Institutional Prospective Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(1):112-115. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.2018
18. Shikanov S, Kocherginsky M, Shalhav AL, Eggner SE. Cause-specific mortality following radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012;15(1):106-10. DOI: 10.1038/pcan.2011.55
19. Di Francesco S, Tenaglia R. Vascular Disease and Prostate Cancer: A Conflicting Association. *J. Can. Res. Updates.* 2014;3(1):81-84. DOI: 10.6000/1929-2279.2014.03.01.9
20. Di Francesco S, Robuffo I, Caruso M, Giambuzzi G, Ferri D, Militello A, Toniato E. Metabolic Alterations, Aggressive Hormone-Naïve Prostate Cancer and Cardiovascular Disease: A Complex Relationship. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(3):62. DOI: 10.3390/medicina55030062

Сведения об авторах

Евгений Владимирович Помешкин — канд. мед. наук; заведующий урологическим отделением № 2 СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»
Санкт-Петербург, Россия
Кемерово, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-5612-1878>
pomeskin@mail.ru

Сергей Валерьевич Попов — д-р мед. наук, профессор; главный врач, руководитель городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»
Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>
doc.popov@gmail.com

Игорь Николаевич Орлов — канд. мед. наук; заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»
Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>
doc.orlov@gmail.com

Information about the authors

Evgeny V. Pomeskin — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Urology Division #2, St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital; Assoc.Prof., Dept. of Internal Medicine, Kemerovo State University
St. Petersburg, Russian Federation
Kemerovo, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5612-1878>
pomeskin@mail.ru

Sergey V. Popov — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Chief Medical Officer & Head, City Centre for Endoscopic Urology and New Technologies, St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>
doc.popov@gmail.com

Igor N. Orlov — M.D., Cand.Sc.(Med); Deputy Chief Medical Officer for Medicine, City Centre of Endoscopic Urology and New Technologies, St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>
doc.orlov@gmail.com

Андрей Игоревич Брагин-Мальцев — врач-уролог урологического отделения ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского»; ассистент кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кемерово, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-7102-2408>

bragin_maltsev@mail.ru

Светлана Александровна Помешкина — д-р мед. наук; ведущий научный сотрудник лаборатории реабилитации ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Кемерово, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-3333-216X>

swetlana.sap2@mail.ru

Ольга Леонидовна Барбараш — д-р мед. наук, профессор, акад. РАН; директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Кемерово, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

olb61@mail.ru

Andrey I. Bragin-Maltsev — M.D.; Urologist, Urology Division, Podgorbunsky Kuzbass Clinical Emergency Hospital; Assist.Prof., Dept. of General Surgery and Urology, Kemerovo State Medical University

Kemerovo, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-7102-2408>

bragin_maltsev@mail.ru

Svetlana A. Pomeschkina — M.D., Dr.Sc.(Med); Leading Researcher, Laboratory of Rehabilitation, Federal State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Kemerovo, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-3333-216X>

swetlana.sap2@mail.ru

Olga L. Barbarash — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof., Acad. of the RAS; Director, Federal State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Kemerovo, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

olb61@mail.ru



Изменения концентрации остеопротегерина в сыворотке крови при рецидивирующем уролитиазе

© Александр В. Савилов^{1,2}, Марк Джайн², Александр С. Тивтикан², Мария Е. Коцепуга², Даниил М. Анохин², Лариса М. Самоходская², Дмитрий А. Охоботов², Сергей П. Шершнев¹, Армаис А. Камалов²

¹ Центральный военный клинический госпиталь им. П. В. Мандрыка [Москва, Россия]

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова [Москва, Россия]

Аннотация

Введение. В ранее проведенном нами исследовании, посвященном изучению роли генетических факторов в развитии рецидивирующего уролитиаза, была обнаружена значимая взаимосвязь между наличием однонуклеотидного полиморфизма rs3134057 в гене остеопротегерина (ОПГ) с развитием данного заболевания. Вышеуказанный однонуклеотидный полиморфизм является интронным, следовательно, не способным влиять на структуру и функции ОПГ, однако влияющим на его экспрессию. Таким образом, исследование уровня сывороточного ОПГ может иметь диагностическую значимость при рецидивирующей мочекаменной болезни.

Цель исследования. Изучить связь уровней сывороточного ОПГ с наличием рецидивирующего уролитиаза, а также влияние однонуклеотидного полиморфизма rs3134057 на концентрацию ОПГ.

Материалы и методы. С января 2021 года по январь 2022 года в исследование были включены 115 добровольцев. Из 115 участников у 45 (основная группа №1) был установлен диагноз мочекаменная болезнь (МКБ) с рецидивирующим течением и локализацией основного камня в одном из мочеточников, 28 участников (основная группа №2) ранее перенесли единичный эпизод почечной колики с последующим оперативным лечением или самостоятельным отхождением конкремента и на момент исследования камней в мочевыделительной системе не имели и 42 респондента контрольной группы, у которых не было мочекаменной болезни, в том числе в семейном анамнезе. Содержание ОПГ в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Human OPG ELISA kit ab100617 («Abcam plc», Cambridge, UK) в соответствии с рекомендациями производителя.

Результаты. В ходе анализа было выявлено, что в основной группе №1 уровни ОПГ были статистически значимо выше, чем в контрольной группе (медиана: 9,02 против 3,635; $p = 0,012$). При анализе взаимосвязи между концентрацией ОПГ в сыворотке и генотипом AA + AG против GG по rs3134057 гена ОПГ не было обнаружено статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Такой же результат был и при сравнении групп с генотипами AA против AG против GG ($p > 0,05$).

Заключение. Настоящее исследование показало, что повышенный уровень ОПГ в сыворотке крови у пациентов с рецидивирующей формой МКБ может указывать на наличие рецидива заболевания. Дальнейшее исследование в больших выборках позволит окончательно подтвердить значимость ОПГ в качестве маркера рецидива МКБ, в том числе и при генетически детерминированных формах.

Ключевые слова: остеопротегерин; мочекаменная болезнь; рецидивирующий уролитиаз; однонуклеотидный полиморфизм; ген фактора некроза опухолей 11Б

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № 2020.0908.005.4 «Разработка перспективных технологий в урологии и андрологии на основе междисциплинарного подхода». **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра Московского университета имени М.В. Ломоносова (Протокол № 12/20 от 21.12.2020 года). **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года. **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** А.В. Савилов — обзор публикаций, работа с биологическим материалом, анализ данных, написание текста рукописи; М. Джайн — обзор публикаций, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство, работа с биологическим материалом; А.С. Тивтикан, Д.А. Охоботов, С.П. Шершнев — анализ данных, критический обзор, научное редактирование; Д.М. Анохин, М.Е. Коцепуга — работа с биологическим материалом, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи; Л.М. Самоходская, А.А. Камалов — концепция исследования, разработка дизайна исследования.

✉ **Корреспондирующий автор:** Александр Викторович Савилов; urology-mil@mail.ru

Поступила в редакцию: 17.04.2023. **Принята к публикации:** 11.07.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Савилов А.В., Джайн М., Тивтикан А.С., Коцепуга М.Е., Анохин Д.М., Самоходская Л.М., Охоботов Д.А., Шершнев С.П., Камалов А.А. Изменения концентрации остеопротегерина в сыворотке крови при рецидивирующем уролитиазе. *Вестник урологии*. 2023;11(3):77-86. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-77-86.

Changes of serum osteoprotegerin level in recurrent urolithiasis

© Alexander V. Savilov^{1,2}, Mark Jain², Alexander S. Tivtikyan²,
Maria E. Kotsepuga², Daniil M. Anokhin², Larisa M. Samokhodskaya²,
Dmitry A. Okhobotov², Sergey P. Shershnev¹, Armais A. Kamalov²

¹ Mandryk Central Military Clinical Hospital [Moscow, Russian Federation]

² Lomonosov Moscow State University (Lomonosov University) [Moscow, Russian Federation]

Abstract

Introduction. In our earlier research on the role of genetic factors in the development of recurrent urolithiasis, a significant relationship was found between the presence of single-nucleotide polymorphism rs3134057 in the osteoprotegerin (OPG) gene and the development of this disease. The above-mentioned single-nucleotide polymorphism is intronic, therefore, it is unable to involve the structure and functions of the OPG but to affect its expression. Thus, the study of serum OPG level may have diagnostic significance in recurrent urolithiasis.

Objective. To study the relationship of serum OPG level with the presence of recurrent urolithiasis, as well as the effect of single nucleotide polymorphism rs3134057 on the OPG level.

Materials & methods. One hundred and fifteen volunteers were included in the study from January 2021 to January 2022. Of the 115 participants, 45 (main group #1) were diagnosed with recurrent urolithiasis and localisation of the main stone in one of the ureters, 28 participants (main group #2) had previously suffered a single episode of acute renal colic followed by surgical treatment or stone self-discharge and were stone-free at the time of the study. Forty-two control group respondents were free of urolithiasis, including family history of urolithiasis. The serum OPG levels was determined by enzyme immunoassay using the Human OPG ELISA kit ab100617 ("Abcam plc", Cambridge, UK) according to the manufacturer's advice.

Results. The analysis revealed that the serum OPG levels were significantly higher in the main group #1 than in the control group (median: 9.02 vs. 3.635, $p = 0.012$). When analyzing the relationship between the concentration of OPG in serum and the AA + AG genotype versus GG according to rs3134057 of the OPG gene, no statistically significant difference was found ($p > 0.05$). The same result was obtained when comparing groups with AA vs. AG vs. GG genotypes ($p > 0.05$).

Conclusion. The present study showed that an increased serum OPG level in patients with recurrent urolithiasis may indicate the presence of a relapse of the disease. Further study in large samples will finally confirm the significance of OPG as a marker of relapse, including in genetically determined forms.

Keywords: osteoprotegerin; recurrent urolithiasis; single nucleotide polymorphism, genetic; tumor necrosis factor gene 11B

Financing. The work was carried out within the framework of state task No. 2020.0908.005.4 "Development of promising technologies in urology and andrology based on an interdisciplinary approach". **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests. **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Scientific and Educational Centre, Lomonosov University (Protocol No. 12/20 dated 12/21/2020). **Ethical statement.** The study was carried out in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration (revised in Fortaleza, Brazil, in October 2013). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and the processing of personal data.

Authors' contribution: A.V. Savilov — biological material processing, literature review, data analysis, scientific editing, drafting the manuscript; M. Jain — literature review, data acquisition, data analysis, statistical data processing, critical review, scientific editing, scientific guidance, biological material processing; D.M. Anokhin, M.E. Kotsepuga — biological material processing, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; A.S. Tivtikyan, D.A. Okhobotov, S.P. Shershnev — data analysis, critical review, scientific editing; L.M. Samokhodskaya, A.A. Kamalov — research concept, research design development.

✉ **Corresponding author:** Alexander V. Savilov; urology-mil@mail.ru

Received: 04/17/2023. **Accepted:** 07/11/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Savilov A.V., Jain M., Tivtikyan A.S., Kotsepuga M.E., Anokhin D.M., Samokhodskaya L.M., Okhobotov D.A., Shershnev S.P., Kamalov A.A. Changes of serum osteoprotegerin level in recurrent urolithiasis. *Urology Herald*. 2023;11(3):77-86. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-77-86.

Введение

Уролитиаз, или мочекаменная болезнь (МКБ), — полиэтиологическое заболевание, связанное с образованием конкрементов в различных отделах мочевыделительной системы. Состав конкрементов значительно варьируется в зависимости от этиологии и патогенеза уролитиаза [1]. Известны конкременты, возникновение которых обусловлено генетическими причинами:

цистиновые, ксантиновые, 2,8-дигидроксидениновые. Существуют инфекционные конкременты, которые могут состоять из фосфата магния, апатита, урата аммония, а также неинфекционные конкременты (оксалаты кальция, фосфаты кальция, ураты) и конкременты, образование которых связано непосредственно с приёмом лекарственных препаратов, таких как аллопуринол, амоксициллин, цефтриаксон и другие.

За последние 30 лет (1990 – 2019 годы) заболеваемость уролитиазом в мире выросла на 48,57%, а смертность из-за него — на 17,12% [2]. В Российской Федерации распространённость уролитиаза с 2005 по 2019 года выросла на 16,2% [3]. Вероятность рецидива заболевания в течение 5 лет составляет около 53%, в том числе у пациентов, страдающих нерезидивирующей формой кальций-оксалатного уролитиаза [4].

У пациентов с уролитиазом, даже имеющем бессимптомное течение, качество жизни значительно ниже, чем у здоровых людей [5, 6]. Более того, у лиц, страдающих рецидивирующей формой заболевания, увеличивается риск развития депрессии, снижаются болевой порог и физическая работоспособность [5, 7], наблюдаются повышенные уровни тревожности [8], что определённо требует совершенствования методов диагностики и профилактики данной формы мочекаменной болезни. При этом интересно, что возраст больного и длительность заболевания являются предикторами лучшего результата по Висконсинскому опроснику [9], разработанному для оценки качества жизни больных уролитиазом.

Современные биомаркеры развития и рецидивирования мочекаменной болезни включают сывороточную мочевую кислоту [10], содержащиеся в моче липокалин-2, молекулу повреждения почек (KIM-1), N-ацетил-β-D-глюкозаминидазу, причём каждый из них обладает определённой специфичностью, но даже все они недостаточно специфичны для построения универсальной технологии выявления предикторов МКБ [11]. Предиктором кристаллизации оксалата кальция у больных рецидивирующим уролитиазом может послужить и осмоляльность мочи [12], но данный показатель напрямую зависит от концентраций ультрафильтрата и скорости передвижения канальцевой жидкости, что подтверждается нормализацией показателей осмоляльности после восстановления пассажа мочи [1].

Интересно, что изменения баланса прооксидантов и антиоксидантов в сыворотке и моче также можно считать потенциальным биомаркером мочекаменной болезни [13]. Оксидативный стресс при этом является вторичным явлением и следствием

других заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, вторичная артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром и хроническая болезнь почек [14].

Остеопротегерин (ОПГ) — растворимый представитель суперсемейства рецепторов TNF, регулирующий остеокластогенез [15]. Функцией ОПГ является связывание лиганда рецепторного активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL, Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) [16]. Данное взаимодействие препятствует связыванию RANKL с RANK (от англ. Receptor activator of nuclear factor kappa-B, рецепторный активатор ядерного фактора каппа-B), что ингибирует дифференцировку в остеокласты их предшественников и снижает активность существующих остеокластов [17]. Известно, что у трансгенных мышей без ОПГ развивается тяжёлый остеопороз, тогда как у мышей со сверхэкспрессией ОПГ — остеопетротический фенотип [18]. Кроме того, понятно, что одним из основных лабораторных проявлений остеопороза является гиперкальциурия, при которой происходит инициация кристалло- и камнеобразования. Базовые концентрации ОПГ в сыворотке крови увеличиваются с возрастом, что связано, по всей видимости с гомеостатическими реакциями, ограничивающими потери костной массы, которые происходят с увеличением других факторов резорбции кости [19].

В ранее проведённом нами исследовании, посвящённом изучению роли генетических факторов в развитии рецидивирующего уролитиаза, была обнаружена значимая взаимосвязь между наличием однонуклеотидного полиморфизма rs3134057 в гене ОПГ с развитием данного заболевания [20]. Вышеуказанный однонуклеотидный полиморфизм является интронным, следовательно, не способным влиять на структуру и функции ОПГ, однако влияющим на его экспрессию. Таким образом, исследование уровня сывороточного ОПГ может иметь диагностическую значимость при рецидивирующей мочекаменной болезни.

Цель исследования. Изучить связь уровнем сывороточного ОПГ с наличием рецидивирующего уролитиаза, а также влияние однонуклеотидного полиморфизма rs3134057 на концентрацию ОПГ.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В исследование были включены 115 добровольцев с января 2021 года по январь 2022 года. Из 115 участников у 45 (основная группа №1) был установлен диагноз мочекаменной болезни (МКБ) с рецидивирующим течением и локализацией основного камня в одном из мочеточников, 28 участников (основная группа №2) ранее перенесли единичный эпизод почечной колики с последующим оперативным лечением или самостоятельным отхождением конкремента и на момент исследования камней в мочевыделительной системе не имели и 42 респондента контрольной группы, у которых не было мочекаменной болезни, в том числе в семейном анамнезе.

Размер камня был измерен посредством компьютерной томографии органов мочевыводящей системы без контрастирования. Данные генотипирования пациентов по полиморфизму rs3134057 гена ОПГ, или TNFRSF11B, взяты из нашего предыдущего исследования [20].

Сбор и обработка биоматериала. Образцы венозной крови собирали в объеме 4,5 мл в вакуумные пробирки («Greiner Bio-One GmbH», Kremsmünster, Austria). Сыворотку от цельной крови отделяли центрифугированием. Интактную кровь алиquotировали в пробирки объемом 1,5 мл и хранили при температуре -20°C . После размораживания каждый образец крови тщательно перемешивали пульсвортексированием. Содержание ОПГ в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Human OPG ELISA kit ab100617 («Abcam plc», Cambridge, UK) в соответствии с рекомендациями производителя.

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

Статистический анализ. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 25.0 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Для срав-

нения групп по количественным признакам использовали методы непараметрической статистики, поскольку распределение признака в группах было ненормальным, что было установлено с помощью тестов Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова. Для исследования зависимости концентрации ОПГ от генотипа по rs3134057 применяли модели «AA vs AG vs GG» и «(AA + AG) vs GG», которые были проанализированы с применением критериев Kruskal-Wallis и Mann-Whitney соответственно. Критерий Mann-Whitney также применяли для сравнения групп по уровню ОПГ. Сравнение качественных данных проводили при помощи точного критерия Fisher. Ассоциацию сывороточного ОПГ с полом и возрастом в основной группе изучали при помощи логистической регрессии. Статистически значимым различием считали $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографические характеристики участников исследования отражены в таблице 1.

При статистическом анализе в исследуемых группах значимых отличий по всем релевантным клинико-демографическим параметрам выявлено не было (значение $p > 0,05$) (табл. 1). При проведении иммуноферментного анализа образцов сывороток исследуемых групп, уровни ОПГ были успешно определены у всех участников. В основной группе №1 уровни ОПГ были статистически значимо выше, чем в контрольной группе (медиана: 9,02 против 3,64; $p = 0,012$). Результаты определения уровней сывороточного ОПГ представлены на рисунке 1, а результаты ROC-анализа — на рисунке 2. Значение площади под ROC-кривой составило 0,657. Данное значение соответствует низкому дискриминирующему потенциалу. Чувствительность и специфичность ОПГ составили 78% и 52% соответственно (рассчитывались при нормальном значении ОПГ — 2,7 пмоль/л).

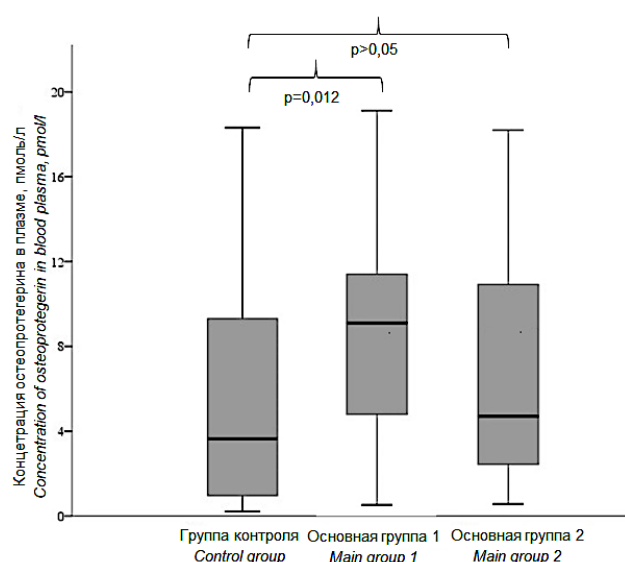
В дальнейшем пациенты были разделены на группы в зависимости от генотипа по однонуклеотидному полиморфизму rs3134057 гена ОПГ по следующему принципу: AA + AG против GG; AA против AG против GG. При анализе взаимосвязи между концентрацией ОПГ в сыворотке и генотипом AA + AG против GG по rs3134057 гена ОПГ не было обнаружено статистически значимой

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

Параметры Features	Основная группа №1 Main group #1 (n = 45)	Основная группа №2 Main group #2 (n = 28)	Контрольная группа Control group (n = 42)
Возраст, лет [M ± SD] Age, years [M ± SD]	57,82 ± 16,05	60,04 ± 13,24	50,94 ± 15,45
Пол [% (n)] Sex [% (n)]			
Мужчины Male	73,3 (33)	60,7 (17)	69,1 (29)
Женщины Female	26,7 (12)	39,3 (11)	13 (30,9)
Генотипы по rs3134057 (A > G) [% (n)] Genotypes rs3134057 (A > G) [% (n)]			
AA	28,9 (13)	31 (9)	45,2 (19)
AG	51,1 (23)	55,2 (15)	42,9 (18)
GG	20,0 (9)	13,8 (4)	11,9 (5)

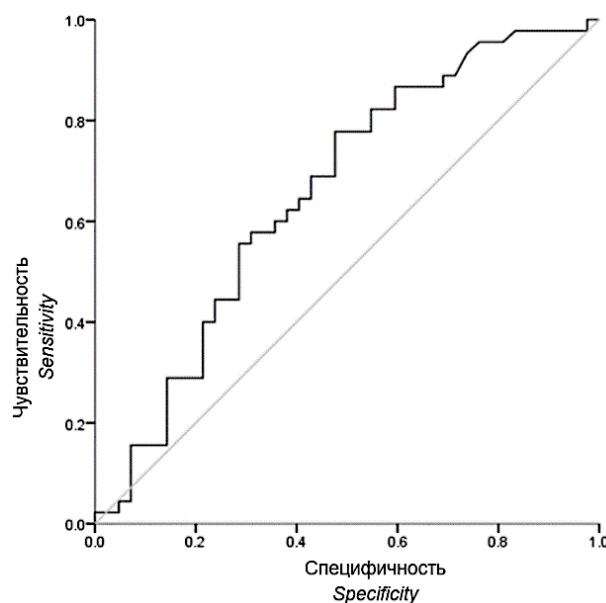
Примечание. М — среднее; SD — стандартное отклонение; rs3134057 — однонуклеотидный полиморфизм гена TNFRSF11B (Tumor necrosis factor receptor superfamily member 11B (остеопротегерин))

Note. M — mean; SD — standard deviation; rs3134057 — single nucleotide polymorphism TNFRSF11B — TNF Receptor Superfamily Member 11b (osteoprotegerin)

**Рисунок 1.** Сравнение концентрации сывороточного остеопротегерина в основных и контрольной группах**Figure 1.** Comparison of serum osteoprotegerin levels in the main and control groups

разницы ($p > 0,05$). Такой же результат был и при сравнении групп с генотипами AA против AG против GG ($p > 0,05$). Результаты сравнения представлены на рисунке 3 (A, B, C, D) и рисунке 4 (A, B, C, D).

Также был проведён статистический анализ зависимости уровня сывороточного ОПГ от пола и возраста в основной и контрольной группах, который продемонстрировал отсутствие статистической значимости ($p > 0,05$).

**Рисунок 2.** ROC-кривая для оценки уровня сывороточного остеопротегерина**Figure 2.** ROC curve for estimating serum osteoprotegerin levels

Обсуждение

ОПГ является одним из основных регуляторов метаболизма костной ткани. Данный белок снижает активность остеокластов, что приводит к снижению костной резорбции [21]. N. Bucay et al. (1998) продемонстрировали, что у трансгенных мышей без ОПГ развивался тяжёлый остеопороз, тогда как у мышей со сверхэкспрессией ОПГ — остеопетротический фенотип. Также ОПГ обладает функциями подавления метаста-

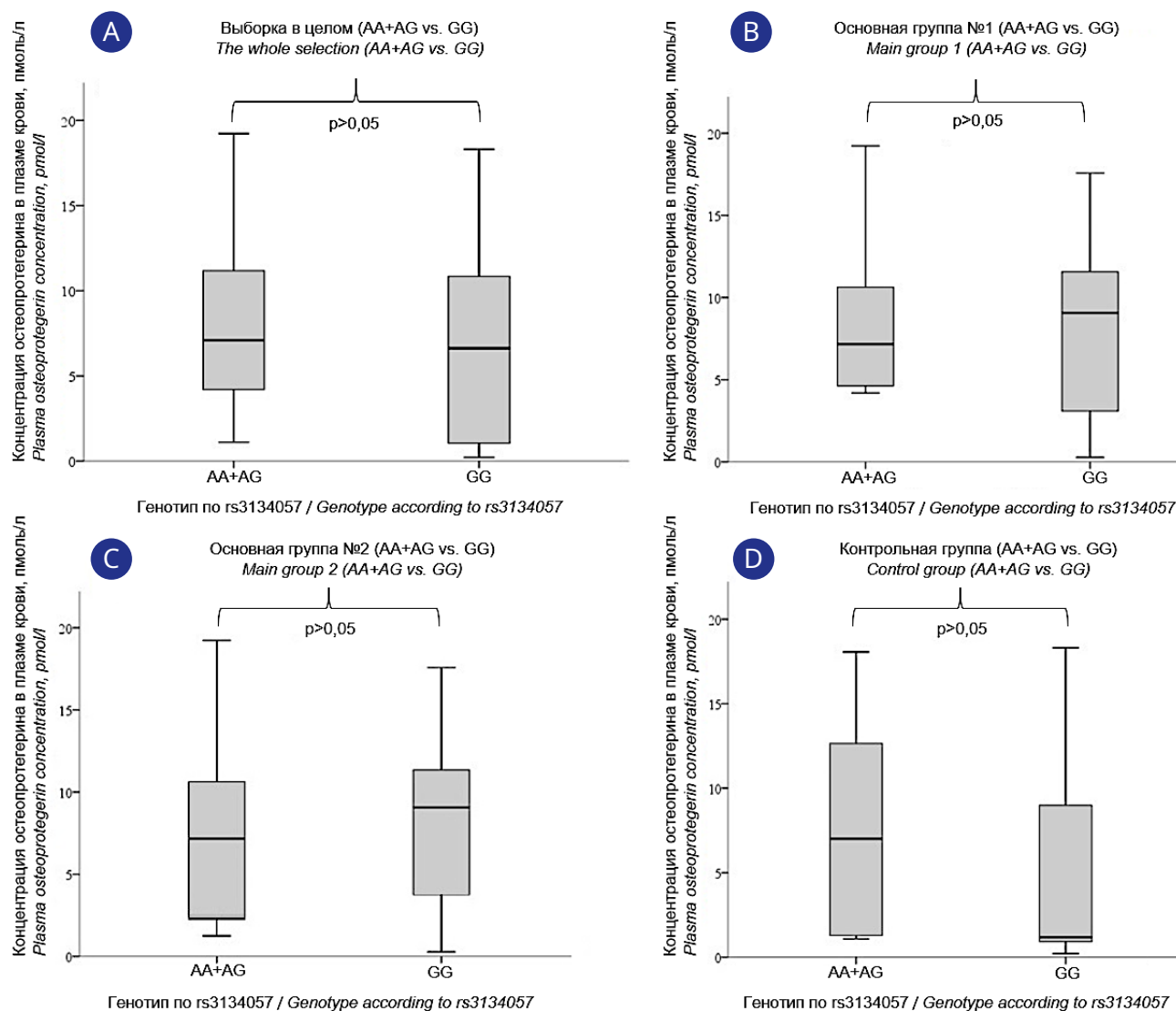


Рисунок 3. Зависимость уровня сывороточного остеопротегерина от распределения по генотипу AA + AG против GG в выборке в целом (N = 73) (A), в основной группе № 1 (n = 45) (B), в основной группе № 2 (n = 28) (C), в контрольной группе (n = 42) (D)

Figure 3. Dependence of serum osteoprotegerin level on AA + AG vs GG genotype distribution in the combined sample (N = 73) (A), in main group #1 (n = 45) (B), in main group # 2 (n = 28) (C), in control group (n = 42) (D)

зирования различных опухолей в костную ткань за счёт снижения её же резорбции; предотвращает потери костной массы при адьювантном артрите, без влияния на воспаление [22].

ОПГ, по мнению ряда исследователей, является биомаркером снижения минеральной плотности костной ткани. В частности, D. Grigorie et al. (2002) показали взаимосвязь повышения уровня ОПГ с возрастом у пациентов, отягощённых и не отягощённых остеопорозом. Данный факт может говорить о том, что повышение уровня сывороточного ОПГ является защитным механизмом при снижении минеральной

плотности костной ткани различных этиологий [23].

B.L. Langdahl et al. (2002) в своём исследовании также предложили ОПГ в качестве медиатора повышенной резорбции кости, развивающейся с возрастом или после менопаузы. При этом было обнаружено, что сывороточные уровни ОПГ коррелируют с сывороточными уровнями костно-специфической щелочной фосфатазы и экскрецией пиридинолина и дезоксипиридинолина с мочой [18]. Эти данные свидетельствуют о том, что ОПГ в сыворотке отражает метаболизм кости и не является маркером степени ингибирования её резорбции.

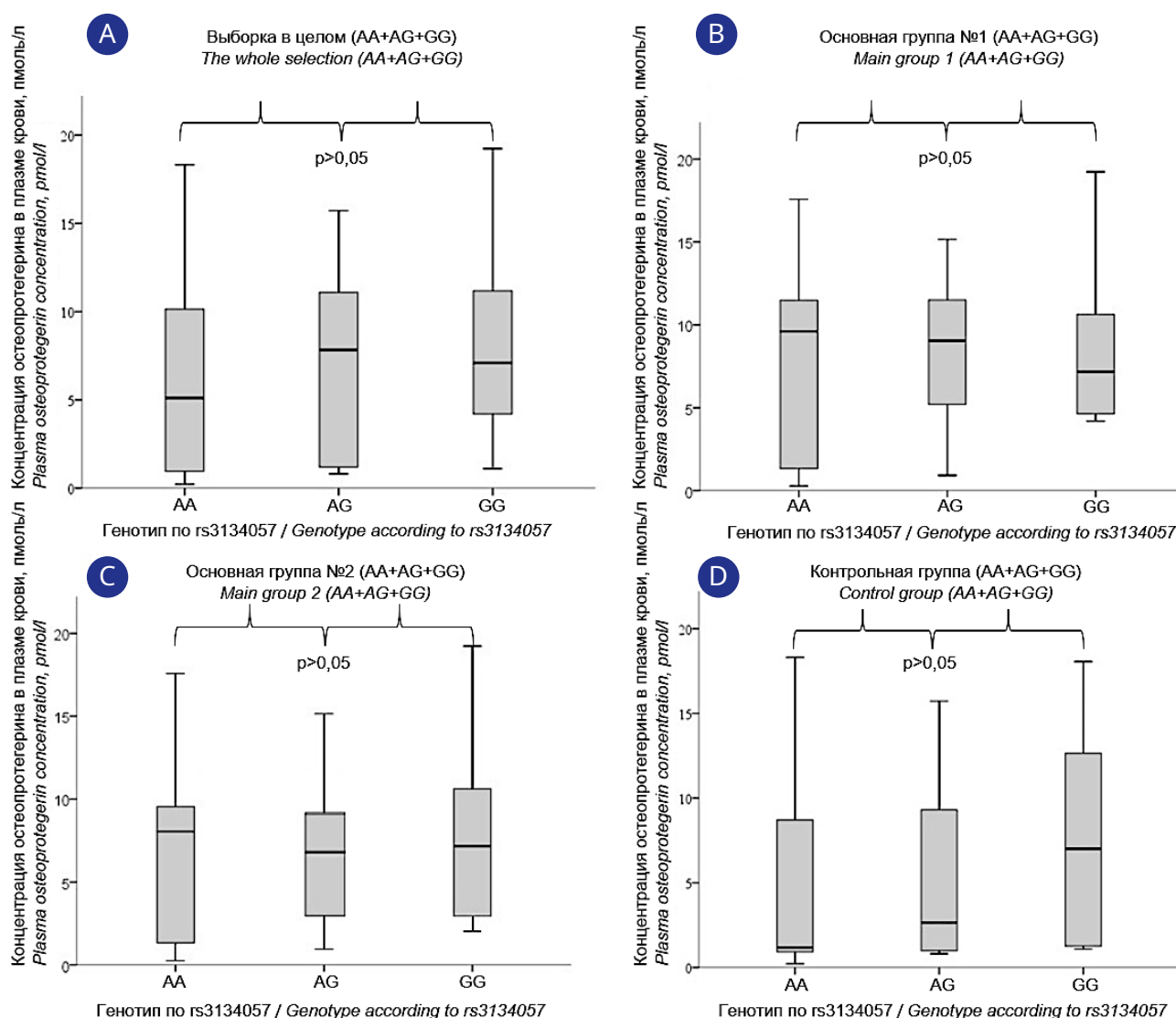


Рисунок 3. Зависимость уровня остеопротегерина от распределения по генотипу AA против AG против GG в выборке в целом (N = 73) (A), в основной группе № 1 (N = 45) (B), в основной группе № 2 (N = 28) (C), в контрольной группе (N = 42) (D)

Figure 3. Dependence of serum osteoprotegerin level on AA + AG vs GG genotype distribution in the combined sample (N = 73) (A), in main group #1 (N = 45) (B), in main group #2 (N = 28) (C), in control group (N = 42) (D)

Первым исследованием, в котором упоминалось о взаимосвязи ОПГ и МКБ стала работа А. Mansour et al. (2018) [24], показавшая, что пациенты с нефролитиазом со сниженной минеральной плотностью костной ткани имеют более высокие уровни сывороточного ОПГ по сравнению с пациентами с нормальной плотностью кости, что может быть компенсаторным механизмом против других факторов, способствующих повреждению костей, возможно, как часть ответа на воспаление при нефролитиазе [18].

В исследовании S. Dayarule et al. (2021) было изучено изменение уровня сывороточного ОПГ при уролитиазе. Было выявлено

но достоверно значимое повышение уровня сывороточного ОПГ в группе уролитиаза, что согласуется с результатами нашего исследования. Авторы высказали предположение о возможной причине повышении сывороточного ОПГ, связанного с окислительным стрессом, ответственным за образование и рост кристаллов в уротелии [25].

В нашем исследовании не было выявлено корреляции при анализе зависимости уровня ОПГ от генотипа по rs3134057, что может быть связано с малой выборкой клинических групп. Впрочем, существуют убедительные данные, что однонуклеотидный полиморфизм гена TNFRSF11B (rs3134057)

является доказанным фактором снижения минеральной плотности костной ткани, сопровождающимся гиперкальциемией, повышением насыщенности солями мочи и высоким риском манифестации или рецидива уролитиаза, а также повышением уровня ОПГ, как медиатора снижения минеральной плотности костной ткани [26]. Таким образом, необходимо проведение более крупных исследований.

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

Заключение

Настоящее исследование показало, что повышенный уровень ОПГ в сыворотке кро-

ви у пациентов с рецидивирующей формой МКБ может указывать на наличие рецидива заболевания. Дальнейшее исследование в более крупных выборках позволит окончательно подтвердить значимость ОПГ в качестве маркера рецидива МКБ, в том числе и при генетически детерминированных формах.

Ключевые моменты:

1. Остеопротегерин представляет собой важное звено в патогенезе рецидивирующего уролитиаза.

2. Повышение концентрации остеопротегерина в сыворотке крови может свидетельствовать о развитии рецидива МКБ у пациентов с рецидивирующей формой данного заболевания.

Список литературы | References

1. «EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam». EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands., 2022. Accessed on August 18, 2023. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
2. Qian X, Wan J, Xu J, Liu C, Zhong M, Zhang J, Zhang Y, Wang S. Epidemiological Trends of Urolithiasis at the Global, Regional, and National Levels: A Population-Based Study. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:6807203. DOI: 10.1155/2022/6807203
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.* 2021;39(10):3939-3944. DOI: 10.1007/s00345-021-03729-y
4. 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):227-233. DOI: 10.1007/s40620-016-0283-8
5. Patel N, Brown RD, Sarkissian C, De S, Monga M. Quality of life and urolithiasis: the patient - reported outcomes measurement information system (PROMIS). *Int Braz J Urol.* 2017;43(5):880-886. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0649
6. Penniston KL, Sninsky BC, Nakada SY. Preliminary Evidence of Decreased Disease-Specific Health-Related Quality of Life in Asymptomatic Stone Patients. *J Endourol.* 2016;30 Suppl 1:S42-5. DOI: 10.1089/end.2016.0074
7. Borofsky MS, Lane GI, Neises SM, Portis AJ. Patient-Reported Outcomes Measurement System (PROMIS®) for Patients with Urolithiasis: Initial Report. *J Urol.* 2017;198(5):1091-1097. DOI: 10.1016/j.juro.2017.05.080
8. Miyaoka R, Ortiz-Alvarado O, Kriedberg C, Alanee S, Chotikawanich E, Monga M. Correlation between stress and kidney stone disease. *J Endourol.* 2012;26(5):551-5. DOI: 10.1089/end.2010.0536
9. Raizenne BL, Deyirmendjian C, Bechis SK, Sur RL, Nakada SY, Antonelli JA, Streeper NM, Sivalingam S, Viprakasit DP, Averch TD, Landman J, Chi T, Pais VM, Chew BH, Bird VG, Andonian S, Canvasser NE, Harper JD, Penniston KL, Bhojani N. The Duration of Stone Disease and the Impact of a Stone Event on Patients' Quality of Life. *J Endourol.* 2022;36(10):1371-1376. DOI: 10.1089/end.2021.0897
10. Tapiero S, Limfuco L, Bechis SK, Sur RL, Penniston KL, Nakada SY, Antonelli JA, Streeper NM, Sivalingam S, Viprakasit DP, Averch TD, Okhunov Z, Patel RM, Chi T, Pais VM Jr, Chew BH, Bird VG, Andonian S, Bhojani N, Canvasser NE, Landman J. The impact of the number of lifetime stone events on quality of life: results from the North American Stone Quality of Life Consortium. *Urolithiasis.* 2021;49(4):321-326. DOI: 10.1007/s00240-020-01238-y
11. Li X, Meng X, Timofeeva M, Tzoulaki I, Tsilidis KK, Ioannidis JP, Campbell H, Theodoratou E. Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies. *BMJ.* 2017;357:j2376. Erratum in: *BMJ.* 2017;358:j3799. PMID: 28592419; PMCID: PMC5461476. DOI: 10.1136/bmj.j2376
12. Brewin A, Sriprasas S, Somani BK. Role of urinary biomarkers for diagnosis and prognosis of kidney stone disease. *Curr Opin Urol.* 2021;31(2):71-79. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000856
13. Kavouras SA, Suh HG, Vallet M, Daudon M, Mauromoustakos A, Vecchio M, Tack I. Urine osmolality predicts calcium-oxalate crystallization risk in patients with recurrent urolithiasis. *Urolithiasis.* 2021;49(5):399-405. DOI: 10.1007/s00240-020-01242-2
14. Низов А.Н. Оптимизация диагностики и лечения рецидивирующего уролитиаза: дис. ... канд. мед. наук: Москва 2018. Ссылка активна на 18.08.2023
Nizov A.N. Optimization of diagnosis and treatment of recurrent urolithiasis [dissertation]. Moscow 2018. (In Russian). Accessed on August 18, 2023. <https://www.disscat.com/content/optimizatsiya-diagnostiki-i-lecheniya-retsiviruyushchego-urolitiazia>
15. Kang HW, Lee SC. Response to the letter to editor:

- 24-h urine osmolality should be used in combination with other urine parameters in urolithiasis patients. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(8):1359.
DOI: 10.1007/s11255-019-02199-x
16. Zhao Y, Yang L. Twenty-four-hour urine osmolality should be used in combination with other urine parameters in urolithiasis patients. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(8):1357-1358.
DOI: 10.1007/s11255-019-02198-y
17. Fujii Y, Okada A, Yasui T, Niimi K, Hamamoto S, Hirose M, Kubota Y, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K. Effect of adiponectin on kidney crystal formation in metabolic syndrome model mice via inhibition of inflammation and apoptosis. *PLoS One.* 2013;8(4):e61343.
DOI: 10.1371/journal.pone.0061343
18. Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, Eriksen EF. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2002;17(7):1245-55.
DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.7.1245
19. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3318-25.
DOI: 10.1172/JCI27071
20. Савилов А.В., Джайн М., Анохин Д.М., Коцепуга М.Е., Тивтикян А.С., Самоходская Л.М., Охоботов Д.А., Афанасьевская Е.В., Мамедов В.Н., Шурыгина А.С., Шершнева С.П., Камалов А.А. Роль генетических факторов в развитии рецидивирующего уролитиаза. *Вестник урологии.* 2022;10(3):54-64.
Savilov A.V., Jain M., Anokhin D.M., Kotsepuga M.E., Tivtikyan A.S., Samokhodskaya L.M., Okhobotov D.A., Afanas'yevskaya E.V., Mamedov V.N., Shurygina A.S., Shershe-nev S.P., Kamalov A.A. The role of genetic factors in the development of recurrent urolithiasis. *Urology Herald.* 2022;10(3):54-64. (In Russ.)
DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-54-64
21. Feige U. Osteoprotegerin. *Ann Rheum Dis.* 2001;60 Suppl 3(Suppl 3):iii81-4.
DOI: 10.1136/ard.60.90003.iii81
22. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Caparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998;12(9):1260-8.
DOI: 10.1101/gad.12.9.1260
23. Grigorie D, Neacșu E, Marinescu M, Popa O. Circulating osteoprotegerin and leptin levels in postmenopausal women with and without osteoporosis. *Rom J Intern Med.* 2003;41(4):409-15.
PMID: 15526523.
24. Mansour A, Aboeeraad M, Qorbani M, Hashemi Taheri AP, Pajouhi M, Keshtkar AA, Larijani B, Mohajeri-Tehrani MR, Ganji MR. Association between low bone mass and the serum RANKL and OPG in patients with nephrolithiasis. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):172.
DOI: 10.1186/s12882-018-0960-z
25. Dayapule S, Yamajala S P, Anand A, Patankar R, Krishna B M, Chadawalawada N R. Role of Osteoprotegerin as Novel Marker in Urinary Stone Formers: A Pilot Study. *Nephro-Urol Mon.* 2021;13(2):e112974.
DOI: 10.5812/numonthly.112974.
26. Roshandel D, Holliday KL, Pye SR, Ward KA, Boonen S, Vanderschueren D, Borghs H, Huhtaniemi IT, Adams JE, Bartfai G, Casanueva FF, Finn JD, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Silman AJ, Wu FC, Thomson W, O'Neill TW; EMAS Study Group. Influence of polymorphisms in the RANKL/RANK/OPG signaling pathway on volumetric bone mineral density and bone geometry at the forearm in men. *Calcif Tissue Int.* 2011;89(6):446-55.
DOI: 10.1007/s00223-011-9532-y

Сведения об авторах

Александр Викторович Савилов — врач-уролог урологического кабинета рентгенударно-волнового дистанционного дробления камней, с группой анестезиологии-реанимации ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России; стажёр-исследователь отдела лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-4824-0551>

urology-mil@mail.ru

Марк Джайн — стажёр-исследователь отдела лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра, аспирант кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-6594-8113>

jain-mark@outlook.com

Александр Сергеевич Тивтикян — врач-уролог, стажёр-исследователь отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-0686-7935>

aleksandertivtikyan@yandex.ru

Information about the authors

Alexander V. Savilov — M.D.; Urologist, Urological Suite for Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy with an Anaesthesiology Service, Mandryk Central Military Clinical Hospital; Trainee Researcher, Laboratory Diagnostics Division, Medical Research and Education Centre, Lomonosov Moscow State University

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-4824-0551>

urology-mil@mail.ru

Mark Jain — Trainee Researcher, Laboratory Diagnostics Division, Medical Research and Education Centre, Lomonosov Moscow State University; Postgrad. Student, Dept. of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-6594-8113>

jain-mark@outlook.com

Alexander S. Tivtikyan — M.D.; Urologist & Researcher, Urology Unit, Medical Research and Education Centre, Lomonosov Moscow State University

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-0686-7935>

aleksandertivtikyan@yandex.ru

Мария Евгеньевна Коцепуга — студентка факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-1877-3736>
mariakotsepuga@yandex.ru

Даниил Максимович Анохин — студент факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-7243-6511>
anokhin.daniil.m@gmail.com

Лариса Михайловна Самоходская — канд. мед. наук, доцент; заведующая отделом лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-6734-3989>
slm@fbm.msu.ru

Дмитрий Александрович Охоботов — д-р. мед. наук; доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>
14072003m@mail.ru

Сергей Петрович Шершне — канд. мед. наук; начальник урологического отделения ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-8554-440X>
shershnev.s@mail.ru

Армаис Альбертович Камалов — д-р мед. наук, профессор, акад. РАН; директор Медицинского научно-образовательного центра, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>
priemnaya@mc.msu.ru

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

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

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

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

Sergei P. Shershnev — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Urology Division, Mandryk Central Military Clinical Hospital
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8554-440X>
shershnev.s@mail.ru

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



Физиотерапевтические подходы к лечению эректильной дисфункции: общие принципы и оценка эффективности применяемых систем

© Александр А. Андросов¹, Леонид Л. Чувалов¹, Марк С. Тараткин¹,
Дмитрий О. Королев¹, Юрий П. Горобец^{2, 3}, Леонид М. Рапопорт¹,
Дмитрий В. Еникеев^{1, 4, 5}, Дмитрий Г. Цариченко¹, Михаил Э. Еникеев¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) [Москва, Россия]

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова [Москва, Россия]

³ Ногинская областная больница [Ногинск, Россия]

⁴ Венский медицинский университет [Вена, Австрия]

⁵ Университет здравоохранения им. Карла Ландштейнера — Институт урологии и андрологии [Вена, Австрия]

Аннотация

Физиотерапия — способ лечения широкого спектра заболеваний различных органов и систем, эффективность и целесообразность которого является предметом больших дискуссий научного сообщества на протяжении последних нескольких десятилетий. В урологии этот метод используется, в том числе при лечении пациентов с эректильной дисфункцией (ЭД), вызванной нарушением трофики тканей наружных половых органов вследствие перенесённой радикальной простатэктомии, атеросклероза, сахарного диабета, болезни Пейрони. Одним из широко распространённых эффективных и перспективных физиотерапевтических методов лечения васкулогенной ЭД является ударно-волновая терапия, основанная на дистанционном действии сфокусированной акустической волны малой интенсивности. Установлено также, что основные эффекты ударных волн, создаваемых прибором, запускают процессы неоангиогенеза и регенерации нервных волокон, замедляют фиброзную перестройку кавернозных тел и снижают симпатическое влияние на кавернозные мышцы. Некоторые системы (например, радиоволновые) в дополнение к вышеперечисленным эффектам оказывают согревающее действие, что ускоряет метаболизм и улучшает регенеративные процессы в тканях. Все применяемые на сегодняшний день ударно-волновые и радиоволновые системы демонстрируют свою эффективность при сопоставлении с sham-контролем, однако в немногочисленных сравнительных исследованиях никакой значимой разницы в эффективности между разными подходами не обнаружено. Клинические рекомендации рассматривают физиотерапию только в качестве альтернативного способа лечения пациентов с васкулогенной ЭД лёгкой степени тяжести, резистентных к пероральной вазоактивной терапии или неприемлющих приём этих препаратов. Тем не менее некоторые исследования позволяют судить об эффективности лечения этим способом пациентов с любой этиологией состояния, при этом результат лечения не зависит от количества курсов лечения, их длительности, количества импульсов за курс и периодичности сеансов терапии. Эти факторы в совокупности с некоторыми недостатками оригинальных исследований (например, большой процент выхода пациентов из наблюдения) ставят под сомнение органотропность физиотерапии, вследствие чего требуются дополнительные сравнительные исследования, направленные на определение оптимального режима дозирования и изучение доли влияния органотропного и психологического компонентов физиотерапии на итоговые результаты лечения. Настоящее исследование направлено на обобщение имеющихся на настоящий момент данных, оценивающих результативность существующих видов физиотерапии, сравнение эффективности разных технологий при лечении пациентов с ЭД.

Ключевые слова: эректильная дисфункция; физиотерапия; ударно-волновая терапия; радиоволновая терапия

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** А.А. Андросов — концепция исследования, разработка дизайна исследования, обзор литературы, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи; Л.Л. Чувалов, М.С. Тараткин, Д.О. Королев, Ю.П. Горобец — концепция исследования, разработка дизайна исследования, научное редактирование; Л.М. Рапопорт, Д.В. Еникеев, Д.Г. Цариченко, М.Э. Еникеев — научное руководство, критический обзор, концепция исследования.

✉ **Корреспондирующий автор:** Леонид Леонидович Чувалов; chvalovleo386@mail.ru

Поступила в редакцию: 26.03.2023. **Принята к публикации:** 14.06.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Андросов А.А., Чувалов Л.Л., Тараткин М.С., Королев Д.О., Горобец Ю.П., Рапопорт Л.М., Еникеев Д.В., Цариченко Д.Г., Еникеев М.Э. Физиотерапевтические подходы к лечению эректильной дисфункции: общие принципы и оценка эффективности применяемых систем. *Вестник урологии*. 2023;11(3):87-97. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-87-97.

Physiotherapeutic approaches for the erectile dysfunction management: basic principles and an efficacy evaluation of the current technologies

© Alexander A. Androsov¹, Leonid L. Chuvalov¹, Mark S. Taratkin¹,
Dmitry O. Korolev¹, Yuri P. Gorobets^{2,3}, Leonid M. Rapoport¹,
Dmitry V. Enikeev^{1,4,5}, Dmitry G. Tsarichenko¹, Mikhail E. Enikeev¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) [Moscow, Russian Federation]

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry [Moscow, Russian Federation]

³ Noginsk Regional Hospital [Noginsk, Russian Federation]

⁴ Medical University of Vienna [Vienna, Austria]

⁵ Karl Landsteiner University of Health Sciences — Institute of Urology and Andrology [Vienna, Austria]

Abstract

Physiotherapy is a treatment method for a wide range of diseases of various organs and systems. Its efficacy and practicability are of the great discussions during the past few decades. In urology, this method is used for treatment of erectile dysfunction (ED) caused by a violation of the trophism of genitalia due to radical prostatectomy, atherosclerosis, diabetes mellitus, Peyronie's disease. Shock wave therapy based on the remote action of a low-intensity focused acoustic wave is one of the widely used effective physiotherapeutic methods for the treatment of vasculogenic ED. The main effects of shock waves are neoangiogenesis, nerve fibers regeneration, deceleration of the cavernous fibrosis and reduction of the sympathetic outflow. Some technologies (e.g. radio waves) in addition to those effects also warm the tissues, what accelerates metabolism and improves regenerative processes. All shockwave and radiowave technologies have already demonstrated their efficacy compared with sham control. However, in the few comparative studies, no significant difference was found in efficacy between different technologies. Clinical guidelines consider physiotherapy only as an alternative treatment for patients with mild vasculogenic ED who are refractory or unresponsive to oral vasoactive therapy. Nevertheless, some studies make it possible to judge the efficacy of physiotherapy for treatment of patients with either etiology of the ED. The result of the ED treatment does not depend on the number of treatment courses, their duration, the number of pulses per course and the periodicity of therapy sessions. Also, the original studies have some major shortcomings (i.e. a large percentage of patients dropping out of follow-up). These factors cast doubt on the organotropism of physiotherapy. So, additional comparative studies are required to determine the optimal dosing regimen and to explore the influence of physiotherapy organotropic and psychological components on the results of the treatment. The study aimed to summarize the currently available data evaluating the efficacy of different physiotherapeutic technologies, to compare the efficacy of different technologies for ED treatment.

Keywords: erectile dysfunction; physical therapy modalities; radiowave therapy; low-intensity extracorporeal shock wave therapy

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** A.A. Androsov — study concept, study design development, literature review, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; L.L. Chuvalov, M.S. Taratkin, D.O. Korolev, Y.P. Gorobets — study concept, study design development, scientific editing; L.M. Rapoport, D.V. Enikeev, D.G. Tsarichenko, M.E. Enikeev — supervision, critical review, study concept.

✉ **Corresponding author:** Leonid L. Chuvalov; chuvalovleo386@mail.ru

Received: 03/26/2023. **Accepted:** 06/14/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Androsov A.A., Chuvalov L.L., Taratkin M.S., Korolev D.O., Gorobets Y.P., Rapoport L.M., Enikeev D.V., Tsarichenko D.G., Enikeev M.E. Physiotherapeutic approaches for the erectile dysfunction management: basic principles and an efficacy evaluation of the current technologies. *Urology Herald*. 2023;11(3):87-97. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-87-97.

Введение

Эректильная дисфункция (ЭД) — это продолжающаяся более 3 месяцев неспособность достижения или поддержания эрекции, достаточной для проведения полового акта [1, 2]. Это расстройство негативно влияет на физическое и психосоциальное здоровье мужчин, а также оказывает значитель-

ное влияние на качество их жизни [3]. ЭД является многофакторным заболеванием; в зависимости от преобладающих причин развития выделяют психогенную, органическую (нейрогенную, эндокринную, васкулогенную, лекарственно-индуцированную и другие) и смешанную ЭД. Васкулогенная ЭД является самым распространённым ви-

дом органической ЭД; встречается в 40% случаев у пациентов, в анамнезе которых сердечно-сосудистые заболевания (по данным крупного эпидемиологического исследования Massachusetts Male Aging Study (MMAS)) [4].

Лечение эректильной дисфункции может проводиться как консервативно, так и хирургически. Основным принципом консервативного ведения пациентов в зависимости от этиологии заболевания является их лечение и коррекция метаболических расстройств у пациентов с органической ЭД и психотерапия у пациентов с психогенной ЭД. Модификация образа жизни пациентов (отказ от употребления алкоголя, прекращение курения и наличие ежедневных умеренных физических нагрузок) способствует не только лечению заболеваний, вызывающих ЭД, но и увеличению эффективности лечебных мероприятий при ЭД [5].

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества урологов (РОУ) и European Association of Urology (EAU) / Европейской ассоциации урологов (EAU), первой линией консервативной терапии ЭД являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа [1, 2]. Однако не для всех пациентов подходит такое лечение: кто-то из пациентов оказывается резистентным к таблетированным препаратам, а часть пациентов (по причине развития побочных эффектов) от приёма препаратов воздерживается [6]. Лечение пациентов с васкулогенной эректильной дисфункцией представляет особые трудности по причине нарушения кровоснабжения половых органов, поэтому они нуждаются не только в улучшении притока крови к половым органам, но и в улучшении микроциркуляции в целом, чего не всегда удаётся достичь только с помощью медикаментозной терапии [7]. При этом многие пациенты категорически против хирургического вмешательства по поводу этого состояния, вследствие чего в последние годы нарастает интерес к физиотерапевтическим и малоинвазивным методам лечения эректильной дисфункции [8].

Цель исследования. Обобщить имеющиеся на настоящий момент данных, оценивающих результативность существующих видов физиотерапии, сравнение эффективности разных технологий при лечении пациентов с ЭД.

Материалы и методы

Проведён систематический поиск литературы в базах данных PubMed/Medline, Scopus, РИНЦ по ключевым словам: «эректильная дисфункция», «низкоэнергетическая ударно-волновая терапия», «электромагнитный», «электрогидравлический», «пьезоэлектрический», «радиоволновая электротерапия», «erectile dysfunction», «low-intensity shockwave therapy», «Li-ESWT», «electromagnetic», «electrohydraulic», «piezoelectric», «radiowave electrotherapy». После детальной проверки достоверности источников, исключения дубликатов статей, клинических случаев и тезисов конференций в финальную версию обзора непосредственно для цитирования отобраны 34 публикации.

Результаты

Общие принципы физиотерапии ЭД. Физиотерапевтические приборы реализуют своё влияние на органы малого таза через генерацию высокоскоростных импульсов — ударных волн или радиоволн. В зависимости от способа преобразования электроэнергии в механическую (энергию ударных волн) выделяют электрогидравлические, электромагнитные и пьезоэлектрические аппараты [9]. Более современной технологией являются радиоволновые системы, которые (в отличие от ударно-волновых генераторов) оказывают на ткани не только вибрационное воздействие, но и электро-термическое (согревающее) [10]. Основными зонами воздействия во время проведения сеансов ударно-волновой терапии являются кавернозные тела, в том числе ножки полового члена.

К основным механизмам терапевтического воздействия физиотерапевтических методов при лечении эректильной функции пациентов относятся следующие [11]:

1) стимуляция неоангиогенеза путём повышения экспрессии эндотелиального фактора роста и увеличения количества эндотелиальных клеток-предшественников [12, 13];

2) регенерация нервных волокон в пещеристых телах, дорсальных артериях и кавернозных нервах, активация пролиферации шванновских клеток [14, 15];

3) предотвращение фиброзной перестройки кавернозных тел путём ингибирования сигнального пути трансформиру-

щего фактора роста- $\beta 1$ [14];

4) снижение симпатического воздействия на кавернозные мышцы, приводящее к улучшению их кровоснабжения и облегчающее релаксацию и индукцию эрекции [16].

Физиотерапия посредством электромагнитных аппаратов. Принцип действия электромагнитных генераторов: электрическая энергия используется для создания магнитного поля, в датчике аппарата жидкость возмущается приложением напряжения к металлическим мембранам, которое вызывает резкое их движение, что ведёт к возникновению ударной волны и её распространению, таким образом оказывая терапевтическое воздействие [9].

В клинических исследованиях электромагнитные аппараты подтверждают свою эффективность. J. Vinay et al. (2021) в своей работе сравнили влияние курса физиотерапии посредством электромагнитного аппарата RENOVA ("DirexGroup GmbH", Wiesbaden, Germany) и имитации курса лечения, выполненной с помощью идентичного по внешнему виду, массе и звучанию муляжа терапевтического датчика (sham-контроль), на эректильную функцию пациентов [17]. Пациенты рандомизированы в группу исследования и контрольную группу в соотношении 1 : 1. Курс лечения — 4 недели (по 1 сеансу в неделю), наблюдение за пациентами в течение 6 месяцев после последнего сеанса терапии. Значимых различий в эректильной функции пациентов, измеренной по международному индексу эректильной функции (МИЭФ-5) и по шкале твёрдости эрекции (ШТЭ), на этапе включения их в исследование и через 1 месяц после завершения терапии не получено. Однако, начиная с 3 месяцев после лечения, различия между группами по МИЭФ-5 существенны: у пациентов в исследуемой группе этот показатель увеличился в среднем на 3,5 балла относительно исходного уровня, а у пациентов в контрольной группе — уменьшился на 0,5 ($p = 0,004$). Через 6 месяцев после окончания лечения 52,5% пациентов в экспериментальной группе имели более 2 баллов по шкале ШТЭ, в то время как в контрольной группе количество таких пациентов — 27,8% ($p = 0,028$); по итогам исследования 40% пациентов в экспериментальной группе и 13,9% в контрольной

группе удовлетворены результатами лечения ($p = 0,011$).

При использовании того же прибора в работе W. Baccaglini et al. (2019) получены схожие результаты [18]. Авторами изучено влияние физиотерапии на степень восстановления эректильной функции после радикальной простатэктомии у пациентов, параллельно принимающих ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа. В течение 16 недель после операции, во время которых пациенты в экспериментальной группе проходили восьминедельный курс физиотерапевтического лечения и принимали пероральные вазоактивные препараты, пациенты в контрольной группе получали только медикаментозное лечение. В конце периода наблюдения разница между экспериментальной и контрольной группами составила 2 балла по шкале МИЭФ-5 (12,0 и 10,0 соответственно; $p = 0,06$), что само по себе не является статистически значимым отличием, однако ковариационный анализ подтверждает значимость вклада физиотерапии в итоговый результат ($[F(1,74) = 4,366; p = 0,04]$ (контрольная группа: $10,3 \pm 0,8$; экспериментальная: $12,7 \pm 0,8$; $\Delta = 2,4$; 95% CI: 0,1 – 4,6; $p = 0,04$)).

Для определения оптимальной периодичности сеансов физиотерапии P. Patel et al. (2020) провели исследование, в котором сравнили результаты лечения пациентов, проходивших сеансы терапии на протяжении одной рабочей недели (всего 5 сеансов) — группа А, и тех, кто лечился на протяжении двух недель подряд по три сеанса в неделю (всего 6 сеансов), — группа В [19]. Авторы использовали электромагнитный аппарат MoreNova ("Hikkonu Eu Ltd. of DirexGroup GmbH", Ramat HaSharon, Israel); итоговый курс лечения в обеих группах составил одинаковое количество импульсов. Через 6 месяцев после окончания лечения средний прирост показателя МИЭФ-5 составил по 2,7 балла в обеих группах, ШТЭ — по 0,6 и 0,5 в группах А и В соответственно; никаких значимых различий между группами не выявлено.

Физиотерапия посредством электрогидравлических аппаратов. Принцип действия электрогидравлических аппаратов: между погруженными в жидкость электродами возникает электрический разряд, который vaporизирует жидкость на поверхности электродов. При схлопывании

образовавшихся пузырьков газа и формируются ударные волны [9]. Во время сеанса лечения используются четыре зоны воздействия — пещеристое тело справа и слева, включая левую и правую ножку полового члена.

Одним из первых клинических исследований по тематике лечения пациентов с эректильной дисфункцией посредством электрогидравлической физиотерапии является работа Y. Vardi et al. (2012) [20]. Пациенты в экспериментальной группе проходили лечение на аппарате Omnispec ED1000 ("Medispec Ltd.", Yehud, Israel), лечение состояло из 2 трёхнедельных курсов по 2 сеанса в неделю, разделённых трёхнедельным перерывом; в контрольной группе процедура выполнялась посредством sham-электрода. Оценка эффективности лечения проводилась через 1 месяц после последнего сеанса терапии. По итогам исследования средняя прибавка показателя МИЭФ-5 в экспериментальной группе составила 6,7 баллов, а в группе контроля — 3,0 балла ($p = 0,0322$), при этом прибавка в 5 и более баллов отмечена у 65% и 20% пациентов в экспериментальной и контрольной группах соответственно ($p = 0,0001$). Также авторами оценено изменение скорости кровотока в артериях полового члена: в экспериментальной группе средний прирост показателей объёмной скорости в покое и максимальной объёмной скорости составили 4,6 мл/мин. и 8,2 мл/мин. соответственно, в то время как в контрольной группе существенного изменения значений не отмечено — 0,2 и 0,1 мл/мин. соответственно, $p < 0,0001$). До начала лечения 28 (70%) мужчин в экспериментальной группе имели ≤ 2 баллов ШТЭ, то после лечения их осталось 9 (22,5%), в то же время в контрольной группе показатель ШТЭ у всех мужчин остался неизменным относительно исходного уровня.

V.S. Srini et al. (2015) изучены отдалённые результаты лечения посредством электрогидравлической импульсной энергии [21]. Авторы определили, что средний прирост МИЭФ-5 в экспериментальной группе через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после лечения составил 12,5, 12,0, 10,7, 9,6 и 8,7 баллов соответственно. В контрольной группе изменение показателя через 1 месяц составило 1,4 балла; дальнейшее наблюдение за контрольной группой протоколом исследо-

вания не предусматривалось. Дополнительно авторы оценили изменения в структуре значений ШТЭ у пациентов в экспериментальной группе: если до начала лечения 37% пациентов имели 1 балл по ШТЭ и 63% имели 2 балла, то через 1 месяц после лечения 2 балла по ШТЭ отмечали у себя 10% пациентов, 3 балла — 42%, 4 балла — 48% пациентов.

Физиотерапия посредством пьезоэлектрических аппаратов. Принцип действия пьезоэлектрических аппаратов: керамические элементы в виде сферических конструкций пребывают погружёнными в резонирующую среду; при подаче напряжения керамические элементы расширяются, генерируя ударные волны [9].

Изучением эффективности пьезоэлектрической терапии занималась группа во главе с G.L. Fojecki (2017, 2018) [22, 23]. В их исследовании пациенты проходили по 2 курса терапии продолжительностью по 5 недель с 4-недельным перерывом между курсами на аппарате Piezowave ("Richard Wolf GmbH", Knittlingen, Germany). Пациенты в контрольной группе на протяжении первого курса терапии проходили лечение на sham-оборудовании, а второй курс — на том же оборудовании, что и пациенты в экспериментальной группе. Авторы сделали это для увеличения объёма выборки в рамках исследования второй фазы. Таким образом, каждый пациент в экспериментальной группе получил по 10 сеансов терапии, а в контрольной группе — по 5. Результаты лечения оценивались после первого курса терапии, а также через 6 и 12 месяцев после лечения. По завершении первого курса терапии прирост относительно исходного уровня показателя МИЭФ-5 составил 1,5 балла в контрольной группе и 2,2 балла — в экспериментальной, а по завершении второго курса — по 1,1 и 0,9 балла в контрольной и экспериментальной группах соответственно. На отдалённых сроках прирост МИЭФ-5 относительно исходного уровня в экспериментальной группе составил 2,6 и 1,9 баллов на 6 и 12 месяцев наблюдения соответственно; в контрольной группе — 4,8 и 3,1 балла при тех же сроках. Также авторы сообщили, что через 12 месяцев после лечения повышение значения ШТЭ отмечено у 34% в контрольной группе и 24% пациентов в экспериментальной. В этом исследовании авторы не обнаружили раз-

личий в отдалённых результатах у пациентов, прошедших два курса физиотерапии (экспериментальная группа) и один курс (контрольная группа).

Н.М. Adeldaeim et al. (2021) также оценивали отдалённые результаты лечения посредством пьезоэлектрической физиотерапии [24]. До начала лечения средний показатель МИЭФ-5 в единственной группе пациентов составлял 11,8 (5 – 20). Через 6 месяцев после лечения 220 (51,8%) пациентов были удовлетворены своей половой жизнью (показатель МИЭФ-5 — 22 – 25 баллов); через 30 месяцев у 168 (76,3%) из них эректильная функция оставалась на том же уровне. В качестве факторов, значимо влияющих на эффективность физиотерапевтического лечения, авторы называли возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, ожирение, гиперлипидемия и исходное значение МИЭФ-5.

Радиоволновая электротерапия — новый метод физиотерапии. Принцип работы радиоволновых аппаратов основывается на технологии монополярной или биполярной генерации электрических импульсов с радиочастотой 400 – 450 кГц. Высокая частота оказывает не только вибрационное воздействие на ткани (как при работе ударно-волновых генераторов), но и электротермическое — ткани разогреваются под действием высокочастотной микроволновой энергии. Это ускоряет протекающий в органах малого таза метаболизм и потенцирует регенерационные процессы, запускаемые баллистическим вибрационным воздействием [25]. Системы радиоволновой терапии изначально разработаны для других областей медицины, в первую очередь для спортивной и регенеративной медицины. Однако сейчас появляются исследования по применению этого метода при лечении пациентов с эректильной дисфункцией.

В пилотном исследовании Л.Л. Чувалова и соавт. (2022) проведено сравнение результатов терапии у пациентов, лечившихся посредством монополярной радиоволновой электротерапии с частотой 448 кГц (экспериментальная группа), и пациентов, проходивших лечение с использованием sham-режима [26]. Зоной воздействия активного электрода в данном исследовании являлось: кавернозное тело (справа

и слева) и ножки полового члена. Полный курс лечения — 9 недель, на протяжении которых каждый пациент проходит по 12 сеансов физиотерапии. Оценка эффективности лечения проведена непосредственно по окончании терапии. Средний прирост показателя МИЭФ-5 в экспериментальной группе составил 7 баллов (с 13 до 20), в то время как в контрольной группе это значение остаётся без изменений (16,5) ($p = 0,017$). SEP увеличен с 2 до 4 баллов в экспериментальной группе и без изменений — в контрольной группе ($p = 0,004$). Shramek увеличена на 1 и 0 баллов соответственно в группах ($p = 0,011$). Помимо этого, у пациентов в экспериментальной группе отмечено существенное улучшение кровообращения в пенильных артериях: пиковая систолическая скорость (ПСС) кровотока увеличилась в среднем на 6 см/сек. в правой кавернозной артерии (ПКА) ($p = 0,079$), ПСС в левой кавернозной артерии (ЛКА) — на 8,7 см/сек. ($p = 0,040$), конечная диастолическая скорость (КДС) в ПКА — на 3 см/сек. ($p = 0,001$), КДС в ЛКА — на 2,6 см/сек. ($p = 0,001$), индекс резистентности (ИР) в ПКА повысился с $0,82 \pm 0,09$ до $0,89 \pm 0,08$ ($p = 0,001$), ИР в ЛКА снизился — с $0,90 \pm 0,06$ до $0,84 \pm 0,09$, ($p = 0,001$). В то же время значимого изменения показателей гемодинамики в контрольной группе не отмечено. Благодаря лечению среднее время детумесценции у пациентов в экспериментальной группе увеличилось с 65 до 120 минут ($p = 0,009$), а среднее время ответа на алпростадил сократилось с 15 до 10 минут ($p < 0,001$). С помощью корреляционного анализа факт проведения радиоволновой электротерапии определён как единственный, влияющий на результат лечения ($r = 0,730$, $p < 0,001$).

Во втором существующем на настоящий момент исследовании по лечению пациентов с ЭД посредством применения радиоволновой терапии J. Gruenwald et al. (2023) получили схожие результаты [27]. Авторы использовали радиоволновую систему Vertica (“Ohhmed Medical Ltd.”, Tiberias, Israel), способную генерировать импульсы с частотой 1 МГц. Курс лечения длился 2 месяца, за это время каждый пациент проходил по 12 сеансов терапии. Результаты лечения оценивались через 1 месяц после последнего сеанса. Контрольная группа протоколом исследова-

ния не предусматривалась. По окончании лечения у пациентов отмечалось существенное повышение среднего значения МИЭФ-5 (с $16,8 \pm 3,1$ до $24,4 \pm 4,4$, $p < 0,01$) и ШТЭ (с $2,2 \pm 0,8$ до $3,2 \pm 0,5$, $p < 0,01$), при этом по результатам лечения показатель МИЭФ-5 пришёл к нормальному значению (> 25 баллов) у 50% пациентов, также отмечено восстановление спонтанных утренних эрекций у 43% пациентов. По итогам минимальное клинически значимое улучшение эректильной функции (4 балла по МИЭФ-5 [28]) отмечалось у 89% пациентов, при этом выраженность лечебного эффекта не зависела от возраста пациентов ($p = 0,69$), исходной эректильной функции ($p = 0,84$) или приёма ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа ($p = 0,12$).

На момент обзора литературы имеется только две работы, описывающие эффекты радиоволновой электротерапии у пациентов с эректильной дисфункцией; также нет других работ, оценивающих ранние и отдалённые результаты терапии или сравнивающие метод радиоволновой электротерапии с ударно-волновыми методиками.

Сравнение эффективности разных типов генераторов ударных волн. Следующий этап изучения влияния физиотерапии на эректильную функцию пациентов — сравнение эффективности разных видов генераторов энергии.

В работе S.S. Wu et al. (2020) проведено сравнение результатов лечения посредством электромагнитного и электрогидравлического аппаратов, работающих на идентичных настройках [29]. Через 6 недель после лечения прирост показателя МИЭФ-5 у пациентов, проходивших лечение посредством электромагнитного прибора, составило 6,8 баллов, а у проходивших лечение посредством электрогидравлического аппарата — 6,2 балла; значимое клиническое улучшение (прирост ≥ 2 баллов) в этих группах — у 75% и 54% пациентов соответственно. Никаких значимых различий в выраженности эффектов лечения между группами не отмечено, результаты терапии в двух группах абсолютно сопоставимы ($p = 0,42$).

J. Ghahhari et al. (2022) также проведено сравнение этих способов лечения [30]. Средний прирост МИЭФ-5 в обеих группах 5,49 баллов, ШТЭ — 1,18 ($p < 0,0001$). Никаких значимых различий между группа-

ми в исследовании не установлено. Кроме того, результаты регрессионного анализа показывают отсутствие взаимосвязи между эффективностью лечения и видом генератора ударных волн.

Обсуждение

Как следует из результатов сравнительных исследований, эффективность ударно-волновой электротерапии не зависит от вида генератора импульсов: электромагнитные, электрогидравлические и пьезоэлектрические системы показывают схожие краткосрочные и отдалённые результаты. Также не обнаружено взаимосвязи между эффективностью лечения и видом распространения импульсов: и сфокусированные, и рассеянные (радиальные) аппараты демонстрируют аналогичное действие на состояние пациентов [29, 30]. С учётом отсутствия влияния на эффективность лечения таких факторов, как количество курсов терапии [22], их длительность [17, 18], количество импульсов за курс, периодичность сеансов [19], не слишком высокое качество большинства работ по тематике (в контролируемых исследованиях из наблюдения обычно выходят до 15 – 40% пациентов [20, 21]), можно говорить об отсутствии абсолютной органотропности физиотерапевтических методов воздействия, что косвенно подтверждается отсутствием тропности эффекта физиотерапии в отношении исключительно васкулогенной ЭД (патологически обосновано) и улучшением показателей эректильной функции у пациентов вне зависимости от этиологии заболевания [30].

Тем не менее результаты множества РКИ с sham-контролем и недавних мета-анализов [31, 32] указывают на эффективность физиотерапевтических методов при лечении пациентов с ЭД. Низкоэнергетическая ударно-волновая терапия (обобщённое понятие, включающее электромагнитные, электрогидравлические и пьезоэлектрические аппараты) рекомендована РОУ и ЕАУ в качестве альтернативного способа лечения пациентов с васкулогенной ЭД лёгкой степени тяжести [1, 2]. Поскольку физиотерапевтическое лечение пациентов с васкулогенной эректильной дисфункцией высокоэффективно, необходима дальнейшая разработка новых физиотерапевтических аппаратов с соответствующими

оптимальными режимами, эффективными и для других видов ЭД. Особый интерес представляет возможность применения физиотерапии для профилактики ЭД после радикальной простатэктомии, поскольку трофический эффект низкоэнергетической ударно-волновой терапии реализуется через нормализации микроциркуляции в органах малого таза, следует предполагать, что она может применяться в составе программы пенильной реабилитации после радикальной простатэктомии для профилактики кавернозного фиброза наряду с вакуум-индуцированной эрекцией, ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа и инъекциями препаратов простагландина [33, 34]. Однако для этого необходимы дальнейшие исследования по определению оптимальных схем дозирования ударно-волновой или радиоволновой нагрузки.

Заключение

Физиотерапия посредством ударно-волновой или радиоволновой электро-терапии — эффективный способ лечения васкулогенной эректильной дисфункции вне зависимости от вида применяемых источников энергии.

На основании анализа опубликованных результатов проведённых клинических исследований по применению ударно-волновой и радиоволновой терапии в лечении пациентов с васкулогенной ЭД, можно сделать вывод о необходимости и перспективности дальнейших разработок новых физиотерапевтических аппаратов на основе описанных методик с подбором (на основании исследований) соответствующих оптимальных режимов воздействия при лечении пациентов с ЭД.

Список литературы | References

1. Salonia A, Bettocchi C, Capogrosso P, Carvalho J, Corona G, Hatzichristodoulou G, Jones TH, Kadioglu A, Martinez-Salamanca JI, Minhas S, Serefoglu EC, Verze P. Sexual and Reproductive Health. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6
2. Чалый М.Е., Ахвледиани Н.Д., Харчилава Р.Р. Российские клинические рекомендации. Эректильная дисфункция. Урология. 2017;2 (supplement):20-29. Chalyi M.E., Akhvediani N.D., Kharchilava R.R. Russian clinical guidelines. Erectile dysfunction. Urologiia. 2017;2 (supplement):20-29. (In Russian). DOI: 10.18565/urol.2017.2-supplement.20-29
3. Пушкарь Д.Ю., Куликов А.Г., Касян Г.Р., Куприянов Ю.А., Ромих В.В., Захарченко А.В., Воронина Д.Д., Ярустовская О.В., Зайцева Т.Н. Экстракорпоральная магнитная стимуляция нервно-мышечного аппарата тазового дна в урологической практике. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2019;18(4):264-276. Pushkar D.Y., Kulikov A.G., Kasyan G.R., Kupriyanov Y.A., Romikh V.V., Zakharchenko A.V., Voronina D.D., Yarustovskaya O.V., Zaytseva T.N. Extracorporeal magnetic stimulation of the pelvic floor neuromuscular system in urological practice. Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation. 2019;18(4):264-276. (In Russian). DOI: 10.17816/1681-3456-2019-18-4-264-276
4. 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. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)34871-1
5. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2011;171(20):1797-803. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.440
6. Ventimiglia E, Capogrosso P, Montorsi F, Salonia A. The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. Expert Opin Drug Saf. 2016;15(2):141-52. DOI: 10.1517/14740338.2016.1131818
7. Ефремов Е.А., Касатонova Е.В., Мельник Я.И. Применение силденафила цитрата при эректильной дисфункции различной этиологии. Урология. 2015;(2):117-121. Efremov E.A., Kasatonova E.V., Melnik J.I. Use of sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction of various etiology. Urologiia. 2015;(2):117-121. (In Russian). eLIBRARY ID: 23608528; EDN: TWQGPB
8. Чувалов Л.Л., Королёв Д.О., Горобец Ю.П., Фиев Д.Н., Лумпов И.С., Иванян Г.И., Штеренгарц С.Н., Фокин И.В., Еникеев М.Э., Олефир Ю.В. Современные технологии и новые тенденции в консервативном лечении эректильной дисфункции. Вопросы урологии и андрологии. 2021;9(1):27-34. Chuvalov L.L., Korolev D.O., Gorobets Yu.P., Fiev D.N., Lumpov I.S., Ivanyan G.A., Shterengarts S.N., Fokin I.V., Enikeev M.E., Olefir Yu.V. Modern technologies and new trends in conservative treatment of erectile dysfunction. Vopr. urol. androl. (Urology and Andrology). 2021;9(1):27-34. (In Russian). DOI: 10.20953/2307-6631-2021-1-27-34
9. Katz JE, Clavijo RI, Rizk P, Ramasamy R. The Basic Physics of Waves, Soundwaves, and Shockwaves for Erectile Dysfunction. Sex Med Rev. 2020;8(1):100-105. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.09.004
10. van der Lugt C, Romero C, Ancona D, Al-Zarouni M, Perera J, Trelles MA. A multicenter study of cellulite treatment with a variable emission radio frequency system. Dermatol Ther. 2009;22(1):74-84. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2008.01218.x
11. Porst H. Review of the Current Status of Low Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy (Li-ESWT) in Erectile Dysfunction (ED), Peyronie's Disease (PD), and Sexual Rehabilitation After Radical Prostatectomy With Special Focus

- on Technical Aspects of the Different Marketed ESWT Devices Including Personal Experiences in 350 Patients. *Sex Med Rev.* 2021;9(1):93-122. DOI: 10.1016/j.sxmr.2020.01.006
12. Qiu X, Lin G, Xin Z, Ferretti L, Zhang H, Lue TF, Lin CS. Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model. *J Sex Med.* 2013;10(3):738-46. DOI: 10.1111/jsm.12024
13. Li H, Matheu MP, Sun F, Wang L, Sanford MT, Ning H, Banie L, Lee YC, Xin Z, Guo Y, Lin G, Lue TF. Low-energy Shock Wave Therapy Ameliorates Erectile Dysfunction in a Pelvic Neurovascular Injuries Rat Model. *J Sex Med.* 2016;13(1):22-32. Erratum in: *J Sex Med.* 2016;13(4):732. PMID: 26755082. DOI: 10.1016/j.jsxm.2015.11.008
14. Sokolakis I, Dimitriadis F, Teo P, Hatzichristodoulou G, Hatzichristou D, Giuliano F. The Basic Science Behind Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Scoping Review of Pre-Clinical Studies. *J Sex Med.* 2019;16(2):168-194. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.12.016
15. Wang B, Ning H, Reed-Maldonado AB, Zhou J, Ruan Y, Zhou T, Wang HS, Oh BS, Banie L, Lin G, Lue TF. Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy Enhances Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression through PERK/ATF4 Signaling Pathway. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):433. DOI: 10.3390/ijms18020433
16. Sokolakis I, Dimitriadis F, Psalla D, Karakioulakis G, Kalyvianakis D, Hatzichristou D. Effects of low-intensity shock wave therapy (LiST) on the erectile tissue of naturally aged rats. *Int J Impot Res.* 2019;31(3):162-169. DOI: 10.1038/s41443-018-0064-0
17. Vinay J, Moreno D, Rajmil O, Ruiz-Castañe E, Sanchez-Curbelo J. Penile low intensity shock wave treatment for PDE5I refractory erectile dysfunction: a randomized double-blind sham-controlled clinical trial. *World J Urol.* 2021;39(6):2217-2222. DOI: 10.1007/s00345-020-03373-y
18. Baccaglioni W, Pazeto CL, Corrêa Barros EA, Timóteo F, Monteiro L, Saad Rached RY, Navas A, Glina S. The Role of the Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: A Randomized Clinical Trial. *J Sex Med.* 2020;17(4):688-694. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.12.024
19. Patel P, Katz J, Lokeshwar SD, Molina M, Reis IM, Clavijo R, Ramasamy R. Phase II Randomized, Clinical Trial Evaluating 2 Schedules of Low-Intensity Shockwave Therapy for the Treatment of Erectile Dysfunction. *Sex Med.* 2020;8(2):214-222. DOI: 10.1016/j.esxm.2020.01.010
20. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. *J Urol.* 2012;187(5):1769-75. DOI: 10.1016/j.juro.2011.12.117
21. Srini VS, Reddy RK, Shultz T, Denes B. Low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a study in an Indian population. *Can J Urol.* 2015;22(1):7614-22. PMID: 25694008.
22. Fojecki GL, Tiessen S, Osther PJS. Effect of Linear Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction-12-Month Follow-Up of a Randomized, Double-Blinded, Sham-Controlled Study. *Sex Med.* 2018;6(1):1-7. DOI: 10.1016/j.esxm.2017.09.002
23. Fojecki GL, Tiessen S, Osther PJ. Effect of Low-Energy Linear Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction-A Double-Blinded, Sham-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Sex Med.* 2017;14(1):106-112. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.11.307
24. Adeldaeim HM, Abouyoussef T, Gebaly OE, Assem A, Wahab MMA, Rashad H, Sakr M, Zahran AR. Prognostic Indicators for Successful Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy Treatment of Erectile Dysfunction. *Urology.* 2021;149:133-139. DOI: 10.1016/j.urology.2020.12.019
25. Hernández-Bule ML, Martínez-Botas J, Trillo MÁ, Paíno CL, Úbeda A. Antiadipogenic effects of subthermal electric stimulation at 448 kHz on differentiating human mesenchymal stem cells. *Mol Med Rep.* 2016;13(5):3895-903. DOI: 10.3892/mmr.2016.5032
26. Чувалов Л.Л., Королев Д.О., Азильгареева К.Р., Тараткин М.С., Олефир Ю.В., Фиев Д.Н., Лумпов И.С., Горобец Ю.П., Еникеев Д.В., Рапопорт Л.М., Еникеев М.Э. Радиоволновая электротерапия с радиочастотой 448 кГц в лечении пациентов с органической эректильной дисфункцией: проспективное рандомизированное простое слепое Sham-контролируемое исследование в параллельных группах. *Урология.* 2022;(2):54-58. Chuvalov L.L., Korolev D.O., Azilgareeva C.R., Taratkin M.S., Olefir Y.V., Fiev D.N., Lumpov I.S., Gorobets Y.P., Enikeev D.V., Rapoport L.M., Enikeev M.E. Radio wave electrotherapy with a radiofrequency of 448 khz for the treatment of patients with organic erectile dysfunction: a prospective, randomized, blind, Sham-controlled, parallel-group study. *Urologia.* 2022;(2):54-58. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2022.2.54-58
27. Gruenwald I, Appel B, Shechter A, Greenstein A. Radiofrequency energy in the treatment of erectile dysfunction-a novel cohort pilot study on safety, applicability, and short-term efficacy. *Int J Impot Res.* 2023 Aug 17. Epub ahead of print. PMID: 37592175. DOI: 10.1038/s41443-023-00733-1
28. Rosen RC, Allen KR, Ni X, Araujo AB. Minimal clinically important differences in the erectile function domain of the International Index of Erectile Function scale. *Eur Urol.* 2011;60(5):1010-6. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.053
29. Wu SS, Ericson KJ, Shoskes DA. Retrospective comparison of focused shockwave therapy and radial wave therapy for men with erectile dysfunction. *Transl Androl Urol.* 2020;9(5):2122-2128. DOI: 10.21037/tau-20-911
30. Ghahhari J, De Nunzio C, Lombardo R, Ferrari R, Gatti L, Ghidini N, Piazza RC, Faieta A, Cindolo L. Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction: Which Gives the Best Results? A Retrospective National, Multi-Institutional Comparative Study of Different Shockwave Technologies. *Surg Technol Int.* 2022;40:213-218. DOI: 10.52198/22.STI.40.UR1556
31. Yao H, Wang X, Liu H, Sun F, Tang G, Bao X, Wu J, Zhou Z, Ma J. Systematic Review and Meta-Analysis of 16 Randomized Controlled Trials of Clinical Outcomes of Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy in Treating Erectile Dysfunction. *Am J Mens Health.* 2022;16(2):15579883221087532. DOI: 10.1177/15579883221087532
32. Rho BY, Kim SH, Ryu JK, Kang DH, Kim JW, Chung DY. Efficacy of Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Treat-

- ment in Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2022;11(10):2775.
DOI: 10.3390/jcm11102775
33. Осадчинский А.Е., Виноградов И.В., Даренков С.П. Вакуум индуцированная эрекция – профилактика гипоксии кавернозной ткани у пациентов после радикальной простатэктомии. Вестник урологии. 2018;6(1):48-54. Osadchinskii A.E., Vinogradov I.V., Darenkov S.P. Vacuum therapy – prevention of hypoxia of cavernous tissue patients after radical prostatectomy. Urology Herald. 2018;6(1):48-54. (In Russian).
DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-1-48-54
34. Карнаух П.А., Яйцев С.В., Важенин А.В., Золотых М.А., Перетрухин А.А. Профилактика и лечение эректильной дисфункции у пациентов после радикальной нервосберегающей простатэктомии. Вестник урологии. 2015;4(4):50-64. Karnaukh P.A., Jaitcev S.V., Vazhenin A.V., Zolotykh M.A., Peretruhin A.A. Prevention and treatment of erectile dysfunction in patients after radical nervesparing prostatectomy. Urology Herald. 2015;4(4):50-64. (In Russian).
DOI: 10.21886/2308-6424-2015-0-4-50-64

Сведения об авторах

Александр Александрович Андросов — студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-8811-8844>
alexander.a.androsov@gmail.com

Леонид Леонидович Чувалов — врач-уролог лечебно-диагностического отделения № 4, ассистент Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
Москва, Россия
<https://orcid.org/0009-0005-5842-0782>
chuvalovleo386@mail.ru

Марк Сергеевич Тараткин — врач-уролог; научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-4369-173X>
marktaratkin@gmail.com

Дмитрий Олегович Королев — канд. мед. наук; врач-уролог урологического отделения № 2, старший научный сотрудник, ассистент Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-8861-8187>
korolevdmityo@gmail.com

Юрий Павлович Горобец — аспирант кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; врач-уролог поликлиники № 1 ГБУЗ МО «Ногинская ОБ»
Москва, Россия
<https://orcid.org/0009-0007-9621-7253>
gorobets9@yandex.ru

Леонид Михайлович Рапопорт — д-р мед. наук, профессор; директор клиники урологии Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>
urologystatement9@yandex.ru

Information about the authors

Alexander A. Androsov — Student, Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8811-8844>
alexander.a.androsov@gmail.com

Oleg P. Petrov — M.D.; Urologist, Medical and Diagnostic Division No. 4; Assist. of Institute for Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0009-0005-5842-0782>
chuvalovleo386@mail.ru

Mark S. Taratkin — M.D.; Urologist, Researcher, Institute for Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4369-173X>
marktaratkin@gmail.com

Dmitry O. Korolev — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, Urological Division No. 2, Senior Researcher, Assistant, Institute for Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8861-8187>
korolevdmityo@gmail.com

Yuri P. Gorobets — M.D.; Postgrad. Student, Department of Urology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Urologist, Outpatient Unit, Noginsk Regional Hospital
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0009-0007-9621-7253>
gorobets9@yandex.ru

Leonid M. Rapoport — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Headmaster, Urology Clinic of Institute for Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>
urologystatement9@yandex.ru

Дмитрий Викторович Еникеев — д-р мед. наук, профессор; профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Москва, Россия

Доцент кафедры урологии Венского медицинского университета; доцент института урологии и андрологии им. Карла Ландштайнера

Вена, Австрия

<https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>

dvenikeev@gmail.com

Дмитрий Георгиевич Цариченко — д-р мед. наук, профессор; врач-уролог урологического отделения № 1 Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-3608-8759>

urologystatement9@yandex.by

Михаил Эликович Еникеев — д-р мед. наук, профессор; заведующий урологическим отделением № 2 Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-3007-1315>

urologystatement9@yandex.kz

Dmitry V. Enikeev — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Prof., Institute for Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

Adjunct Prof., Dept. of Urology and Comprehensive Cancer Centre, Medical University of Vienna | MedUni Vienna; Adjunct Prof., Karl Landsteiner Institute of Urology and Andrology

Vienna, Austria

<https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>

dvenikeev@gmail.com

Dmitry G. Tsarichenko — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Urologist, Urological Division No. 1, Institute for Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-3608-8759>

urologystatement9@yandex.by

Mikhail E. Enikeev — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Urological Division No. 2, Institute for Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-3007-1315>

urologystatement9@yandex.kz

УДК 577.216.3:616.65-007.61:616.65-006.6
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2023-11-3-98-107>



Роль микроРНК в качестве молекулярно-биологических маркёров дифференциации доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы

© Залимхан М. Ахохов, Руслан С. Исмаилов, Михаил И. Коган

Ростовский государственный медицинский университет [Ростов-на-Дону, Россия]

Аннотация

Диагностика и лечение рака предстательной железы (РПЖ) сопряжены с уровнем простатического специфического антигена (ПСА). Тем не менее некоторые заболевания предстательной железы, такие как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) или простатит, также могут влиять на уровень ПСА. Низкая специфичность и чувствительность ПСА приводит к «ненужной» биопсии предстательной железы, что безусловно делает этот диагностический метод спорным скрининговым тестом. Вследствие этого открытие новых, неинвазивных молекулярно-биологических маркёров необходимо для диагностики, лечения, наблюдения и прогноза пациентов с заболеваниями предстательной железы. Данный обзор направлен на оценку «полезности» микроРНК в качестве молекулярно-биологических маркёров ДГПЖ и дифференциации с РПЖ.

Ключевые слова: микроРНК; доброкачественная гиперплазия предстательной железы; рак предстательной железы; симптомы нижних мочевых путей; простатический специфический антиген; молекулярно-биологические маркёры; рибонуклеиновая кислота; обзор литературы

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** З.М. Ахохов — концепция исследования, сбор данных, анализ данных, составление текста рукописи, научное редактирование; Р.С. Исмаилов — анализ данных, составление текста рукописи, научное редактирование; М.И. Коган — научное руководство, критический обзор, научное редактирование, финальное одобрение.

✉ **Корреспондирующий автор:** Залимхан Муаедович Ахохов; zalimkhan@bk.ru

Поступила в редакцию: 13.07.2023. **Принята к публикации:** 12.09.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Ахохов З.М., Исмаилов Р.С., Коган М.И. Роль микроРНК в качестве молекулярно-биологических маркёров дифференциации доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы. *Вестник урологии*. 2023;11(3):98-107. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-98-107.

MicroRNAs as molecular biological markers of benign hyperplasia and prostate cancer differentiation

© Zalimkhan M. Akhokhov, Ruslan S. Ismailov, Mikhail I. Kogan

Rostov State Medical University [Rostov-on-Don, Russian Federation]

Abstract

Diagnosis and treatment of prostate cancer (PCa) are associated with the serum level of prostate specific antigen (PSA). However, certain prostate diseases such as benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis can also affect PSA levels. The low specificity and sensitivity of PSA leads to a "unnecessary" prostate biopsy, which certainly makes this diagnostic method a controversial screening test. As a result, the discovery of new non-invasive molecular biological markers are necessary for the diagnosis, treatment, surveillance and prognosis of patients with diseases of prostate. This review aims to evaluate the "benefit" of miRNAs as molecular biological markers of BPH and PCa differentiation.

Keywords: miRNA; benign prostatic hyperplasia; prostate cancer; lower urinary tract symptoms; prostate specific antigen; molecular biological markers; ribonucleic acid; review

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** Z.M. Akhokhov — research concept, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript, scientific editing; R.S. Ismailov — data analysis, drafting the manuscript, scientific editing; M.I. Kogan — scientific guidance, critical review, scientific editing, final approval.

✉ **Corresponding author:** Zalimkhan M. Akhokhov; zalimkhan@bk.ru

Received: 07/13/2023. **Accepted:** 09/12/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Akhokhov Z.M., Ismailov R.S., Kogan M.I. MicroRNAs as molecular biological markers of benign hyperplasia and prostate cancer differentiation. *Urology Herald*. 2023;11(3):98-107. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-98-107.

Введение

Доброкачественная гиперплазия простаты (ДГПЖ) — распространённое заболевание, влияющее на жизнь миллионов мужчин. ДГПЖ является частой причиной симптомов нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин среднего и пожилого возраста [1]. В связи с ожидаемым увеличением продолжительности жизни мужчин, повышением осведомлённости, улучшением диагностики заболеваний, а также желанием улучшить качество жизни доля мужчин с диагнозом ДГПЖ/СНМП постепенно увеличивается [2]. В России более чем у 70% мужчин в возрасте старше 60 лет диагностируют ДГПЖ [3]. Недавние эпидемиологические исследования указывают на значительный рост глобальной заболеваемости ДГПЖ, при этом распространённость этого заболевания увеличилась на 105,70% с 1990 года по 2019 год [4]. Крупномасштабное проспективное когортное исследование продемонстрировало, что

частота возникновения и скорость прогрессирования СНМП очень высоки и резко возрастают с возрастом у мужчин [5]. Согласно недавним данным, ДГПЖ / СНМП не только влияет на повседневную жизнь и работу пациентов, но также связана с эректильной дисфункцией и психологическими расстройствами у пациентов, что, безусловно, приводит к снижению качества их жизни [6]. Несмотря на хорошую выявляемость, наличие множества методов консервативного и хирургического лечения ДГПЖ / СНМП, молекулярные и клеточные механизмы, включающие в себя стромальные и эпителиальные компоненты предстательной железы, которые приводят к ДГПЖ / СНМП, остаются во многом неясными. На сегодняшний день нет достоверных молекулярно-биологических маркеров, которые с точностью могут предсказать прогрессирующее развитие заболевания у людей молодого возраста. В последние годы постулируется влияние микроРНК



Рисунок 1. Схематический подход определения потенциальной роли миРНК у пациентов с РПЖ
Figure 1. Representation of the potential relevance of miRNAs in PCa patients

(миРНК) на регуляцию урогенитальных заболеваний [7], что, безусловно, достигнуто благодаря быстрому темпу развития молекулярной биологии, который привёл к раскрытию новых форм рибонуклеиновой кислоты (РНК) — некодирующее семейство РНК (тРНК, мРНК, рРНК, мяРНК), включающее очень короткие некодирующие РНК, называемые «микроРНК» или «miRNA», которые представляют собой класс эндогенных некодирующих РНК длиной 17-25 нуклеотидов, участвующих в регуляции экспрессии генов, впервые открытых у *Caenorhabditis elegans*, описанных R.S. Lee et al. (1993) [8]. На сегодняшний день определено более 2000 миРНК, участвующих в регуляции примерно одной трети генома человека [9]. Это объясняется, с одной стороны, дерегуляцией клеточной экспрессии миРНК, отслеживаемой при различных патологических состояниях, характеризующейся увеличением или уменьшением экспрессии, а с другой — способностью клетки секретировать или высвобождать некоторые миРНК во внеклеточную среду, что объясняет их присутствие в биологических жидкостях и позволяет предположить, что циркулирующие миРНК могут представлять интерес как неинвазивные молекулярно-биологические маркеры [10] (рис. 1). В связи с этим цель обзора — рассмотреть и оценить данные, свидетельствующие о причастности миРНК к патогенезу ДГПЖ и РПЖ.

Алгоритм литературного поиска

В основу написания литературного обзора принят анализ источников по базам электронных научных библиотек PubMed / MEDLINE, eLIBRARY. Поиск в базах данных проведен по следующим ключевым словам на английском языке и их аналогам на русском языке: “benign prostate hyperplasia and miRNA” или “benign prostate hyperplasia and microRNAs” или “miRNA” или “miR”, “RNA”. В ходе поиска источников выделены 42 публикации по теме литературного обзора за вычетом тезисов, малых наблюдений, дублирующих статей и конференций в течение 2004 – 2022 годов.

Результаты

Биогенез миРНК. Биогенез миРНК у человека представляет собой двухэтапный процесс, при котором происходит как ядерное, так и последующее цитоплазма-

тическое расщепление, осуществляемое двумя эндонуклеазами рибонуклеазы III — Drosha и Dicer [11]. В основе начала биогенеза миРНК лежит процессинг транскриптов РНК-полимеразы II/III [12]. Половина всех идентифицированных миРНК является внутригенными и прогрессирует из интронов и экзонов генов, другая половина является межгенными и подвергается транскрипции независимо от гена-хозяина [13]. В случае, когда миРНК транскрипируется как один длинный транскрипт, называемый кластером, они считаются семейством [14]. Ген миРНК транскрипируется с образованием первичной миРНК (pri-miRNA), которая процессируется в предшественник миРНК (pre-miRNA) и затем дуплекс миРНК (miRNA:miRNA*), которая в конечном итоге высвобождает зрелую миРНК [15]. Биогенез миРНК подразделяется на канонические и неканонические пути.

Роль миРНК в патогенезе заболеваний предстательной железы. В систематическом обзоре J.W. Catto et al. (2011) оценили связь миРНК с раком предстательной железы, почек и мочевого пузыря. Авторы установили, что миРНК являются важными модуляторами урологического рака и поэтому могут служить биомаркерами или новыми терапевтическими мишенями [7]. Накоплено много данных о том, что абберрантная экспрессия миРНК, подтверждает её участие в патофизиологии рака предстательной железы (РПЖ). F. Linda et al. (2016) в систематическом обзоре продемонстрировали, что миРНК обладают потенциалом в качестве новых биомаркеров, которые могут помочь в лечении рака предстательной железы [16]. F. Greco et al. (2019) проанализировали и оценили данные, свидетельствующие о причастности миРНК к патогенезу ДГПЖ. В систематическом обзоре и метаанализе был проведён поиск в базах данных PubMed и Embase с использованием терминов «доброкачественная гипертрофия предстательной железы и микроРНК» или («доброкачественная гипертрофия предстательной железы и микроРНК» или «микроРНК» или «миР»). Шестьдесят четыре миРНК из 37 отобранных статей были ранжированы в соответствии со значениями p ($p \leq 0,05$). Во избежание ложноположительных результатов была проведена коррекция Benjamini-Hochberg значений « p ». Применение метода ранговой агре-

гации определило, что миРНК-221 в значительной степени связана с ДГПЖ ($p = 0,013$). Величина эффекта (ES) рассчитана для исследований с данными миРНК-221 для получения оценки общей ES и её доверительного интервала. ES для миРНК-221 измерили по стандартизированной средней разнице, полученной путём деления разницы в средней экспрессии гена между группами РПЖ и ДГПЖ на объединённую оценку стандартного отклонения. Систематическую ошибку публикации семи включённых исследований оценили с помощью графика воронки и критерия Эггера, она обнаружена в общем анализе семи исследований ($p < 0,01$). Авторы пришли к выводу о том, что миРНК-221 потенциально может использоваться как биомаркер, а также как новая мишень для ранней диагностики и терапии ДГПЖ [17].

миРНК в крови. Е. Sharova et al. (2016) в своём исследовании проанализировали уровни циркулирующих миРНК у пациентов с повышенным уровнем ПСА, у которых при биопсии диагностирован либо локализованный РПЖ ($n = 36$), либо доброкачественная гиперплазия предстательной железы ($n = 31$). Установлено, что соотношения миРНК-106а/миРНК-130b и миРНК-106а/миРНК-223 значительно различаются между группами с положительной биопсией РПЖ и ДГПЖ ($p < 0,0001$). Оба соотношения миРНК высокочувствительны и более специфичны, чем ПСА, при дифференциации локализованного РПЖ от ДГПЖ. Авторы пришли к выводу о том, что тестирование циркулирующих в плазме соотношений миРНК-106а/миРНК-130b и миРНК-106а/миРНК-223 может избавить от потребности биопсии предстательной железы, тем самым снизить затраты, а так же является возможным для крупномасштабного скрининга, поскольку требует измерения только трёх миРНК [18]. А. Paziewska et al. (2018) при анализе секвенирования транскриптома миРНК выявили несколько миРНК-кандидатов для диагностики РПЖ. Их результаты предполагают, что некоторые из выбранных миРНК могут различать незлокачественные и злокачественные простаты, даже если в исследуемом образце отсутствуют опухолевые клетки [19]. G. Al-Kafaji et al. (2018) оценили эффективность четырёх миРНК, связанных с РПЖ. В исследование было включено 100 человек: 35 больных

с локализованным РПЖ, 35 больных с ДГПЖ и 30 здоровых лиц. Пациентов с РПЖ классифицировали в зависимости от стадии опухоли (T), уровня ПСА и индекса Gleason (Gleason score, GS) в группах низкого ($T = 1/2$, ПСА < 10 нг/мл и/или $GS \leq 7$) и высокого риска ($T = 3/4$, ПСА > 20 нг/мл и/или $GS \geq 8$). Для оценки экспрессии миРНК в образцах периферической крови использовали количественную полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией. Снижение экспрессии миРНК-15а, миРНК-126, миРНК-192 и миРНК-377 наблюдали у пациентов с РПЖ по сравнению с пациентами с ДГПЖ и здоровыми субъектами. Кроме того, экспрессия миРНК была ниже у пациентов с РПЖ высокого риска, чем у пациентов с РПЖ низкого риска. Экспрессии миРНК-15а, миРНК-126, миРНК-192 и миРНК-377 значимо и независимо были связаны с РПЖ. Авторы пришли к выводу о том, что экспрессия миРНК в крови — многообещающий неинвазивный биомаркер для раннего выявления локализованного РПЖ и стратификации риска РПЖ [20]. G. Cochetti et al. (2016) исследовали 23 миРНК, принадлежащих к семействам let-7 (let-7c, let-7e и let-7i), миРНК-26 (миРНК-26а-5p, миРНК-26b-5p), миРНК из кластеров 17 (миРНК-24-3p, миРНК-23b-3p, миРНК-27b-3p), 7 (миРНК-106а-5p, миРНК-20b-5p, миРНК-18b-5p, миРНК-19b-2-5p, миРНК-363-3p), 80 (миРНК-497, миРНК-195), 35 (миРНК-25-3p), 42 (миРНК-30c-5p), миРНК-622, миРНК-874-3p, миРНК-346, миРНК-940 в сыворотке крови с помощью ПЦР в реальном времени у пациентов с РПЖ ($n=64$) и ДГПЖ ($n=60$) до оперативного лечения. Исследование показало, что let-7c, let-7e, let-7i, миРНК-26а-5p, миРНК-26b-5p, миРНК-18b-5p и миРНК-25-3p способны дифференцировать пациентов с РПЖ от больных с ДГПЖ. миРНК-25-3p и миРНК-18b-5p продемонстрировали самую высокую чувствительность и специфичность для прогнозирования РПЖ. Комбинация этих двух микроРНК улучшила общую чувствительность. Кроме того, была установлена достоверная корреляция ($p < 0,05$) между уровнями экспрессии миРНК и GS. Экспрессия миРНК-363-3p, миРНК-26а-5p, миРНК-26b-5p, миРНК-106а-5p, миРНК-18b-5p, миРНК-25-3p и let-7i снижалась с увеличением злокачественности. Это исследование подтвердило, что сывороточные миРНК являются надежными кан-

дидатами для разработки минимально инвазивных биомаркеров для диагностики и прогнозирования РПЖ, особенно в тех случаях, когда ПСА действует как «дефектный» маркер [21]. Y. Dülgeroğlu et al. (2020) в своём исследовании установили диагностическую ценность уровней экспрессии миРНК-223-3р и миРНК-223-5р в сыворотке у пациентов с ДГПЖ, хроническим простатитом (ХП) и РПЖ. Образцы сыворотки были взяты у 68 пациентов (ДГПЖ-п-25, ХП-п-10, РПЖ-п-33). Уровни экспрессии миРНК-223-3р и миРНК-223-5р измерили в сыворотке с помощью qRT-PCR. Уровни миРНК-223-3р и миРНК-223-5р в сыворотке оказались снижены в группах РПЖ и ХП по сравнению с группой ДГПЖ. Статистически значимой разницы между группами РПЖ и ХП не было. Чувствительность и специфичность миРНК-223-3р и миРНК-223-5р и их комбинации были рассчитаны как 88% и 88%; 86% и 79%; 93% и 92% в группах ДГПЖ, РПЖ и ХП соответственно. Авторы пришли к выводу, что миРНК-223-3р и миРНК-223-5р и их комбинация могут быть хорошими биомаркерами - кандидатами для диагностики РПЖ. Кроме того, наблюдение сходных уровней миРНК-223-3р и миРНК-223-5р в сыворотке в группах ХП и РПЖ позволило предположить, что миРНК-223 может играть роль в развитии рака предстательной железы, вызванного хроническим воспалением [22]. E.N. Knyazev et al. (2015) анализировали профили экспрессии генов циркулирующих миРНК в плазме периферической крови с помощью Gene Chip miRNA 4.0 Array (Affymetrix) больных РПЖ (n=152) и ДГПЖ (n=40). Было установлено, что при РПЖ наблюдается значительное увеличение экспрессии миРНК hsa-miR-619-5р и hsa-miR-1184, а также значительное снижение экспрессии миРНК hsalet-7b-5р и hsalet-7c-5р [23]. W. Jin et al. (2020) исследовали циркулирующие в сыворотке миРНК в качестве неинвазивного биомаркера у пациентов с РПЖ (n = 31) и ДГПЖ (n = 31). RT-qPCR использовали для количественного определения уровней экспрессии 10 миРНК (миРНК-18а, миРНК-34а, миРНК-106b, миРНК-183, миРНК-200а, миРНК-301а, миРНК-141, миРНК-182, миРНК-200b и миРНК-375) в сыворотке. Было установлено значительное увеличение относительных коэффициентов экспрессии миРНК-141, миРНК-182, миРНК-200b и миРНК-375

(в 1,89, 2,09, 2,41, 2,27 раза соответственно) в группе РПЖ при сравнении с группой ДГПЖ. Наблюдалась корреляция между общим ПСА и относительными уровнями миРНК-141, миРНК-182, миРНК-200b и миРНК-375, а также GS и уровнями экспрессии миРНК-200b. Авторы пришли к выводу, что полученные результаты указывают на потенциальную роль циркулирующих миРНК в качестве эффективных биомаркеров дифференциальной диагностики РПЖ и ДГПЖ [24]. H. Wang et al. (2022) в проспективном исследовании с участием пациентов с РПЖ (n = 50) и ДГПЖ (n = 56) провели анализ диагностической ценности ПСА в сочетании с экспрессией миРНК-149 в сыворотке. Для оценки экспрессии миРНК-149 авторы применили количественную флуоресцентную ПЦР в реальном времени. С помощью биоинформатического анализа изучили экспрессию hsa-miR-149 при РПЖ в базе данных The Cancer Genome Atlas (TCGA). Анализ Kaplan-Meier использовали для оценки прогностического значения. Уровень экспрессии миРНК-149 в группе РПЖ был значительно выше, чем в группе ДГПЖ ($p < 0,05$). Уровень ПСА в группе РПЖ также был значительно выше, чем в группе ДГПЖ ($p < 0,05$). Результаты анализа выживаемости показали, что пациенты с высокой экспрессией hsa-miR-149 имели лучший прогноз. Кроме того, патологическая N-стадия РПЖ коррелировала с уровнем экспрессии hsa-miR-149 ($p = 0,002$). Согласно анализу ROC-кривой, область под кривой составила 0,653, 95% ДИ: 0,576 – 0,730. Авторы пришли к выводу, что высокая экспрессия миРНК-149 в сыворотке крови связана с РПЖ. Хотя комбинированный ПСА не улучшил диагностическую эффективность, миРНК-149 обладала высокой специфичностью в диагностике РПЖ. миРНК-149 может быть новым маркером для ранней диагностики и оценки прогноза РПЖ [25]. D. Coradduzza et al. (2022) исследовали циркулирующие уровни миРНК-145, миРНК-148 и миРНК-185 в плазме в качестве молекулярных биомаркеров, позволяющих дифференцировать пациентов с ДГПЖ (n=170), предраковыми поражениями и РПЖ. Тотальную РНК выделили из плазмы, для анализа экспрессии миРНК-145, миРНК-148 и миРНК-185 в плазме использовали TaqMan (зонды гидролиза, разработанные для повышения специфичности количе-

ственной ПЦР). Первым этапом была оценена дифференциальная экспрессия миРНК среди групп пациентов. Затем уровни миРНК были объединены с результатами клинической оценки, включая результаты инвазивных тестов с использованием многофакторного анализа для изучения их способности различать группы пациентов. Авторы установили, что миРНК является многообещающим молекулярным инструментом для клинического ведения пациентов из группы риска [26]. I. Abramovic et al. (2021) в проспективном исследовании с участием 123 пациентов, которым была назначена биопсия предстательной железы из-за клинического подозрения на РПЖ, определили уровни экспрессии эпигенетических биомаркеров в жидких биоптатах. Абсолютная экспрессия миРНК-375-3р, миРНК-182-5р, миРНК-21-5р и миРНК-148а-3р была количественно определена в плазме крови и семенной плазме 65 пациентов с РПЖ и 58 пациентов с ДГПЖ с помощью цифровой капельной ПЦР. Чувствительность и специфичность миРНК определили с помощью анализа кривой ROC. Более высокая экспрессия миРНК-182-5р и миРНК-375-3р в плазме крови больных РПЖ была статистически значимой по сравнению с ДГПЖ ($p = 0,0363$ и $0,0226$ соответственно). Их комбинация достигла специфичности 90,2% для прогнозирования положительных или отрицательных результатов биопсии, в то время как отсечка ПСА 4 мкг/л выполнялась со специфичностью только 1,7%. В семенной плазме миРНК-375-3р, миРНК-182-5р и миРНК-21-5р показали статистически значимо более высокую экспрессию у пациентов с РПЖ с уровнем ПСА > 10 мкг/л по сравнению с пациентами с уровнем ПСА ≤ 10 мкг/л. Авторы пришли к выводу, что миРНК-182-5р и миРНК-375-3р в плазме крови демонстрируют более высокую эффективность, чем ПСА, в дифференцировке РПЖ и ДГПЖ. Семенная плазма требует дальнейшего изучения, поскольку она представляет собой очевидный источник для идентификации биомаркеров РПЖ [27].

миРНК в моче. S.J. Yun et al. (2015) провели крупное проспективное исследование с анализом 1052 образцов мочи, 150 образцов сыворотки и 150 образцов ткани предстательной железы у пациентов с РПЖ и ДГПЖ. Анализ микрочипов миРНК на основе мочи выявил наличие дифференци-

ально экспрессируемых в моче миРНК у пациентов с РПЖ, что было дополнительно подтверждено в трёх независимых когортах РПЖ при использовании количественного анализа полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией [28]. Kang et al. (2022) оценили экспрессию миРНК в моче с помощью ПЦР в реальном времени у пациентов с ДГПЖ ($n = 53$) и РПЖ ($n = 63$). Соотношение экспрессии миРНК рассчитали с использованием миРНК с повышенной экспрессией (hsv2-miR-H9) в качестве числителя и миРНК с пониженной экспрессией (hsa-miR-3659) в качестве знаменателя. Соотношение miR-H9 и miR-3659 в моче оказалось значительно выше при РПЖ, чем в контрольной группе ДГПЖ ($p < 0,001$). Диагностическая точность коэффициента экспрессии миРНК в моче была сопоставима с таковой для ПСА ($p = 0,287$). Площадь под кривой коэффициента экспрессии миРНК в моче составила 0,862, а площадь под кривой для ПСА — 0,642 в «серой зоне ПСА» (3 – 10 нг/мл), (сравнение кривых ROC, $p = 0,034$). Использование коэффициента экспрессии миРНК в моче предотвратило бы 70,6% биопсий простаты, однако 28,6% случаев РПЖ можно было пропустить у пациентов в серой зоне ПСА. Авторы установили, что отношение экспрессии miR-H9 в моче к miR-3659 — важный неинвазивный биомаркер для диагностики РПЖ, особенно у пациентов в «серой зоне» ПСА [29]. Y.J. Byun et al. (2021) в ретроспективном исследовании проанализировали 83 образца мочи у пациентов с РПЖ ($n = 44$) и ДГПЖ ($n = 39$) на экспрессию миРНК с помощью ПЦР в реальном времени. Было установлено, что отношение экспрессии миРНК-1913 в моче к miРНК-3659 значительно выше при РПЖ, чем при ДГПЖ ($p = 0,002$). Авторы пришли к выводу о том, что соотношение экспрессии миРНК-1913 и miРНК-3659 в моче увеличено при РПЖ и может служить полезным дополнительным биомаркером к ПСА для диагностики РПЖ, особенно у пациентов в серой зоне ПСА [30].

миРНК в секрете предстательной железы. E. Guzel E. et al. (2015) в своём исследовании сравнили профили экспрессии миРНК в секрете предстательной железы у пациентов с РПЖ и ДГПЖ. Авторы пришли к выводу, что экспрессия миРНК-133b, miРНК-221 и miРНК-361-3р значительно снижены, а экспрессия miРНК-203 значи-

тельно повышена в образцах секрета предстательной железы при РПЖ, что может служить новыми биомаркерами для прогнозирования прогрессирования РПЖ [31].

миРНК в ткани предстательной железы.

J.G.V. Bernardes et al. (2022) в аналитическом ретроспективном исследовании проанализировали 84 образца тканей ДГПЖ ($n = 41$) и РПЖ ($n = 43$). Уровни экспрессии миРНК (27a-3p, 124, 130a, 488-3p и 506) были количественно определены с использованием TaqMan, AR (андрогеновый рецептор) измерили с помощью вестерн-блоттинга. Установили, что уровни экспрессии миРНК 124, 130a, 488-3p и 506 выше в образцах ткани ДГПЖ. В случае РПЖ наблюдались более высокие уровни экспрессии миРНК 27a-3p и AR. Авторы пришли к выводу, что в будущем эти миРНК могут быть протестированы в качестве маркеров рака простаты на сывороточном уровне. Относительная экспрессия AR оказалась на 20% выше у пациентов с РПЖ, что позволило предположить его использование в качестве биомаркера злокачественных новообразований предстательной железы [32].

Обсуждение

ДГПЖ — это возраст-ассоциированное состояние, которое неопасно для жизни, тем не менее его потенциально прогрессирующий характер оказывает негативное влияние на качество жизни мужчин, повседневную активность и общее состояние здоровья, что может определять необходимость пожизненной медикаментозной терапии или последующего хирургического лечения [33]. ДГПЖ имеет большие социальные последствия, которые выходят за пределы больного, так как партнерши мужчин с ДГПЖ также имеют значительное ухудшение жизни, связанное с состоянием их мужа [34]. В дополнение к клиническим и социальным последствиям фармакологического и хирургического лечения ДГПЖ необходимо учитывать также экономические затраты, связанные с этим заболеванием. Перечисленные клинические, социальные и экономические проблемы, связанные с прогрессирующим характером ДГПЖ, должны быть решены путём улучшения понимания молекулярных и клеточных механизмов, включающих стромальные и эпителиальные компоненты предстательной железы, приводящие к ДГПЖ. В последние

годы возрастает интерес к кодификации миРНК для разработки методов лечения урологических заболеваний.

Каждая миРНК модулирует экспрессию нескольких матричных РНК (мРНК), и каждая мРНК может быть нацелена на несколько различных миРНК с участием почти во всех ключевых клеточных процессах, таких как пролиферация, дифференцировка, миграция, апоптоз [16].

В растущем объёме литературы исследуется потенциальное использование миРНК в качестве биомаркеров для диагностики, прогноза и терапии рака [35], в том числе при РПЖ [36 – 38], продемонстрирована связь уровней экспрессии миРНК с клинико-патологическими параметрами [39 – 41]. Уровни экспрессии специфических миРНК в образцах ткани предстательной железы могут быть использованы для выявления РПЖ, предсказания прогноза рака и мониторинга его эволюции, а также в качестве маркеров для выбора терапии и ответа [16].

Литературные данные демонстрируют, что РПЖ связан с предшествующей ДГПЖ. Скорость роста ДГПЖ является прогностическим фактором развития РПЖ: быстро-растущая ДГПЖ связана с повышенным риском развития РПЖ и повышенной вероятностью того, что такой рак будет иметь высокую стадию или степень [42]. Учитывая патологические связи между ДГПЖ и РПЖ, Greco et al. (2019) предположили, что миРНК, экспрессируемые при РПЖ, также могут присутствовать у пациентов с ДГПЖ. В систематическом обзоре литературы авторы рассмотрели все исследования, посвящённые миРНК при РПЖ, в которых в качестве контрольной группы участвовали пациенты с ДГПЖ. Ранжированные списки миРНК, полученные для каждого исследования, были объединены в рейтинг одного гена и проанализированы с использованием метода ранговой агрегации, который подтвердил, что миРНК-221 является единственной миРНК, значимо связанной с ДГПЖ ($p = 0,013$) [17].

Заключение

Обзор литературы подчёркивает ценность миРНК в качестве потенциального биомаркера ДГПЖ с диагностическим, лечебным и прогностическим ресурсом, но ДГПЖ/РПЖ являются многофакторными заболеваниями, патофизиология которых

до сих пор полностью не изучена. Идентификация новых, высокоспецифичных молекулярно-биологических маркеров ДГПЖ/РПЖ необходима, так как ПСА обладает низкой специфичностью и чувствительностью, что может привести к «не-нужной» биопсии предстательной железы. миРНК — новый класс биомаркеров РПЖ, способных помочь в раннем выявлении РПЖ. Их присутствие в биологических жидкостях считается перспективным методом диагностики РПЖ, так как он неинвазивный. Однако с учётом того, что стандарт-

ные стратегии в отношении дизайна исследований и сбора образцов биологического материала отсутствуют, эффективность таких биомаркеров остаётся сложной и спорной. миРНК могут быть использованы как биомаркеры, так и новые мишени для ранней диагностики и терапии ДГПЖ/РПЖ, необходимы дальнейшие исследования, основанные на стандартизированных процедурах и больших размерах выборки, чтобы подтвердить пригодность миРНК как диагностического инструмента для ДГПЖ / РПЖ.

Список литературы | References

- Li J, Shi Q, Bai Y, Pu C, Tang Y, Yuan H, Wu Y, Wei Q, Han P. Efficacy and safety of muscarinic antagonists as add-on therapy for male lower urinary tract symptoms. *Sci Rep*. 2014;4:3948. DOI: 10.1038/srep03948
- Egan KB. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am*. 2016;43(3):289-97. DOI: 10.1016/j.ucl.2016.04.001
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Никушина А.А. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008-2017 гг. Экспериментальная и клиническая урология. 2019;(2):4-13. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Nikushina A.A. Prostate diseases in the Russian Federation: data registry 2008-2017. *Experimental clinical and urology*. 2019;(2):4-13. (In Russian) DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12.
- Zhu C, Wang DQ, Zi H, Huang Q, Gu JM, Li LY, Guo XP, Li F, Fang C, Li XD, Zeng XT. Epidemiological trends of urinary tract infections, urolithiasis and benign prostatic hyperplasia in 203 countries and territories from 1990 to 2019. *Mil Med Res*. 2021;8(1):64. DOI: 10.1186/s40779-021-00359-8
- Platz EA, Joshu CE, Mondul AM, Peskoe SB, Willett WC, Giovannucci E. Incidence and progression of lower urinary tract symptoms in a large prospective cohort of United States men. *J Urol*. 2012;188(2):496-501. DOI: 10.1016/j.juro.2012.03.125
- Garg A, Bansal S, Saha S, Kumar A. Study of correlation of urodynamic profile with symptom scoring and ultrasonographic parameters in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(1):215-220. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_698_19
- Catto JW, Alcaraz A, Bjartell AS, De Vere White R, Evans CP, Fussell S, Hamdy FC, Kallioniemi O, Mengual L, Schlomm T, Visakorpi T. MicroRNA in prostate, bladder, and kidney cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2011;59(5):671-81. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.01.044
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell*. 1993;75(5):843-54. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-y
- McGuire A, Brown JA, Kerin MJ. Metastatic breast cancer: the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring. *Cancer Metastasis Rev*. 2015;34(1):145-55. DOI: 10.1007/s10555-015-9551-7
- Гареев И.Ф., Бейлерли О.А. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры: какие перспективы? Профилактическая медицина. 2018;21(6):142-150. Gareev IF, Beylerli OA. Circulating microRNAs as biomarkers: what are perspectives? *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(6):142-150. (In Russ.) DOI: 10.17116/profmed201821061142
- Denli AM, Tops BB, Plasterk RH, Ketting RF, Hannon GJ. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature*. 2004;432(7014):231-5. DOI: 10.1038/nature03049
- Broughton JP, Lovci MT, Huang JL, Yeo GW, Pasquinelli AE. Pairing beyond the Seed Supports MicroRNA Targeting Specificity. *Mol Cell*. 2016;64(2):320-333. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.09.004
- de Rie D, Abugessaisa I, Alam T, Arner E, Arner P, Ashoor H, Åström G, Babina M, Bertin N, Burroughs AM, Carlisle AJ, Daub CO, Detmar M, Deviatiarov R, Fort A, Gebhard C, Goldowitz D, Guhl S, Ha TJ, Harshbarger J, Hasegawa A, Hashimoto K, Herlyn M, Heutink P, Hitchens KJ, Hon CC, Huang E, Ishizu Y, Kai C, Kasukawa T, Klinken P, Lassmann T, Lecellier CH, Lee W, Lizio M, Makeev V, Mathelier A, Medvedeva YA, Meijert N, Mungall CJ, Noma S, Ohshima M, Okada-Hatakeyama M, Persson H, Rizzu P, Roudnicki F, Sætrom P, Sato H, Severin J, Shin JW, Swoboda RK, Tarui H, Toyoda H, Vitting-Seerup K, Winteringham L, Yamaguchi Y, Yasuzawa K, Yoneda M, Yumoto N, Zabierowski S, Zhang PG, Wells CA, Summers KM, Kawaji H, Sandelin A, Rehli M; FANTOM Consortium; Hayashizaki Y, Carninci P, Forrest ARR, de Hoon MJL. An integrated expression atlas of miRNAs and their promoters in human and mouse. *Nat Biotechnol*. 2017;35(9):872-878. DOI: 10.1038/nbt.3947
- Tanzer A, Stadler PF. Molecular evolution of a microRNA cluster. *J Mol Biol*. 2004;339(2):327-35. DOI: 10.1016/j.jmb.2004.03.065
- Bartel DP, Chen CZ. Micromanagers of gene expression: the potentially widespread influence of metazoan microRNAs. *Nat Rev Genet*. 2004;5(5):396-400. DOI: 10.1038/nrg1328
- Fabris L, Ceder Y, Chinnaiyan AM, Jenster GW, Sorensen KD, Tomlins S, Visakorpi T, Calin GA. The Potential of MicroRNAs as Prostate Cancer Biomarkers. *Eur Urol*. 2016;70(2):312-22. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.054

17. Greco F, Infrerera A, La Rocca R, Navarra M, Casciaro M, Grosso G, Gangemi S, Ficarra V, Mirone V. The Potential Role of MicroRNAs as Biomarkers in Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2019;5(3):497-507. DOI: 10.1016/j.euf.2018.01.008
18. Sharova E, Grassi A, Marcer A, Ruggero K, Pinto F, Bassi P, Zanolello P, Zattoni F, D'Agostino DM, Iafrate M, Ciminale V. A circulating miRNA assay as a first-line test for prostate cancer screening. *Br J Cancer*. 2016;114(12):1362-6. DOI: 10.1038/bjc.2016.151
19. Paziewska A, Mikula M, Dabrowska M, Kulecka M, Goryca K, Antoniewicz A, Dobruch J, Borowka A, Rutkowski P, Ostrowski J. Candidate diagnostic miRNAs that can detect cancer in prostate biopsy. *Prostate*. 2018;78(3):178-185. DOI: 10.1002/pros.23427
20. Al-Kafaji G, Said HM, Alam MA, Al Naieb ZT. Blood-based microRNAs as diagnostic biomarkers to discriminate localized prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and allow cancer-risk stratification. *Oncol Lett*. 2018;16(1):1357-1365. DOI: 10.3892/ol.2018.8778
21. Cochetti G, Poli G, Guelfi G, Boni A, Egidi MG, Mearini E. Different levels of serum microRNAs in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: evaluation of potential diagnostic and prognostic role. *Onco Targets Ther*. 2016;9:7545-7553. DOI: 10.2147/OTT.S119027
22. Dülgeroğlu Y, Eroğlu O. Serum Levels of miR-223-3p and miR-223-5p in Prostate Diseases. *Microna*. 2020;9(4):303-309. DOI: 10.2174/2211536609666201106090458
23. Knyazev EN, Fomicheva KA, Mikhailenko DS, Nyushko KM, Samatov TR, Alekseev BY, Shkurnikov MY. Plasma Levels of hsa-miR-619-5p and hsa-miR-1184 Differ in Prostatic Benign Hyperplasia and Cancer. *Bull Exp Biol Med*. 2016;161(1):108-11. DOI: 10.1007/s10517-016-3357-7
24. Jin W, Fei X, Wang X, Chen F, Song Y. Circulating miRNAs as Biomarkers for Prostate Cancer Diagnosis in Subjects with Benign Prostatic Hyperplasia. *J Immunol Res*. 2020;2020:5873056. DOI: 10.1155/2020/5873056
25. Wang H, Yang L, Mi Y, Wang Y, Ma C, Zhao J, Liu P, Gao Y, Li P. Diagnostic Value of Prostate-Specific Antigen Combined with Plasma miRNA-149 Expression in Patients with Prostate Cancer Based on Experimental Data and Bioinformatics. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022;2022:6094409. DOI: 10.1155/2022/6094409
26. Coradduzza D, Solinas T, Balzano F, Culeddu N, Rossi N, Cruciani S, Azara E, Maioli M, Zinellu A, De Miglio MR, Madonna M, Falchi M, Carru C. miRNAs as Molecular Biomarkers for Prostate Cancer. *J Mol Diagn*. 2022;24(11):1171-1180. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2022.05.005
27. Abramovic I, Vrhovec B, Skara L, Vrtaric A, Nikolac Gabaj N, Kulis T, Stimac G, Ljiljak D, Ruzic B, Kastelan Z, Kruslin B, Bulic-Jakus F, Ulapec M, Katusic-Bojanac A, Sincic N. MiR-182-5p and miR-375-3p Have Higher Performance Than PSA in Discriminating Prostate Cancer from Benign Prostate Hyperplasia. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9):2068. DOI: 10.3390/cancers13092068
28. Yun SJ, Jeong P, Kang HW, Kim YH, Kim EA, Yan C, Choi YK, Kim D, Kim JM, Kim SK, Kim SY, Kim ST, Kim WT, Lee OJ, Koh GY, Moon SK, Kim IY, Kim J, Choi YH, Kim WJ. Urinary MicroRNAs of Prostate Cancer: Virus-Encoded hsv1-miRH18 and hsv2-miR-H9-5p Could Be Valuable Diagnostic Markers. *Int Neurourol J*. 2015;19(2):74-84. DOI: 10.5213/inj.2015.19.2.74
29. Kang HW, Byun YJ, Moon SM, Kim K, Piao XM, Zheng CM, Moon SK, Choi YH, Kim WT, Kim YJ, Lee SC, Yun SJ, Kim WJ. Urinary hsv2-miR-H9 to hsa-miR-3659 ratio is an effective marker for discriminating prostate cancer from benign prostate hyperplasia in patients within the prostate-specific antigen grey zone. *Investig Clin Urol*. 2022;63(2):238-244. DOI: 10.4111/icu.20210493
30. Byun YJ, Piao XM, Jeong P, Kang HW, Seo SP, Moon SK, Lee JY, Choi YH, Lee HY, Kim WT, Lee SC, Cha EJ, Yun SJ, Kim WJ. Urinary microRNA-1913 to microRNA-3659 expression ratio as a non-invasive diagnostic biomarker for prostate cancer. *Investig Clin Urol*. 2021;62(3):340-348. DOI: 10.4111/icu.20200488
31. Guzel E, Karatas OF, Semercioz A, Ekici S, Aykan S, Yentur S, Creighton CJ, Ittmann M, Ozen M. Identification of microRNAs differentially expressed in prostatic secretions of patients with prostate cancer. *Int J Cancer*. 2015;136(4):875-9. DOI: 10.1002/ijc.29054
32. Bernardes JGB, Fernandes MR, Rodrigues JCG, Vinagre LWMS, Pastana LF, Dobbin EAF, Medeiros JAG, Dias Junior LB, Bernardes GM, Bernardes IMM, Santos NPCD, Demachki S, Burbano RMR. Association of Androgenic Regulation and MicroRNAs in Acinar Adenocarcinoma of Prostate. *Genes (Basel)*. 2022;13(4):622. DOI: 10.3390/genes13040622
33. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, McVary KT, Mirone V, Porst H, Roehrborn CG. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2011;60(4):809-25. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.037
34. Speakman M, Kirby R, Doyle S, Ioannou C. Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) - focus on the UK. *BJU Int*. 2015;115(4):508-19. DOI: 10.1111/bju.12745
35. Cho WC. MicroRNAs: potential biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and targets for therapy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42(8):1273-81. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.12.014
36. Kim WT, Kim WJ. MicroRNAs in prostate cancer. *Prostate Int*. 2013;1(1):3-9. DOI: 10.12954/PI.12011
37. 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. 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 the miR-106 and miR-200c expression in prostate cancer cells in vivo and in vitro. *Urology Herald*. 2022;10(4):98-108. (In Russian) DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-98-108
38. Старцев В.Ю., Шпот Е.В., Караев Д.К., Кривоносов Д.И. Выявление рака предстательной железы у мужчин молодого и среднего возрастов. *Вестник урологии*. 2022;10(1):110-120. Startsev V.Yu., Shpot E.V., Karaev D.K., Krivonosov D.I. Opportunities for early detection of prostate cancer in young and middle-aged men. *Urology Herald*. 2022;10(1):110-

120. (In Russian)
DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-110-120
39. Song C, Chen H, Wang T, Zhang W, Ru G, Lang J. Expression profile analysis of microRNAs in prostate cancer by next-generation sequencing. *Prostate*. 2015;75(5):500-16. DOI: 10.1002/pros.22936
40. Fang YX, Gao WQ. Roles of microRNAs during prostatic tumorigenesis and tumor progression. *Oncogene*. 2014;33(2):135-47. DOI: 10.1038/onc.2013.54
41. Kristensen H, Haldrup C, Strand S, Mundbjerg K, Mortensen MM, Thorsen K, Ostensfeld MS, Wild PJ, Arsov C, Goering W, Visakorpi T, Egevad L, Lindberg J, Grönberg H, Høyer S, Borre M, Ørntoft TF, Sørensen KD. Hypermethylation of the GABRE~miR-452~miR-224 promoter in prostate cancer predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2014;20(8):2169-81. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2642
42. Alcaraz A, Hammerer P, Tubaro A, Schröder FH, Castro R. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. *Eur Urol*. 2009;55(4):864-73. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.11.011

Сведения об авторах

Залимхан Муаедович Ахохов — канд. мед. наук; ассистент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-0434-564X>
zalizmkhan@bk.ru

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

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

Information about the authors

Zalimkhan M. Akhokhov — M.D., Cand.Sc.(Med); Assist. Prof., Dept. of Urology, Pediatric Urology and Reproductive Health, Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0434-564X>
zalizmkhan@bk.ru

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

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



Молекулярно-генетические подтипы рака мочевого пузыря

© Сергей В. Котов^{1,2,3}, Арам Л. Хачатрян^{1,2}, Шаген М. Саргсян¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова [Москва, Россия]

² Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова [Москва, Россия]

³ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» [Москва, Россия]

Аннотация

Введение. Рак мочевого пузыря является одним из самых часто встречаемых онкологических заболеваний с большим количеством рецидивов и прогрессий, что требует всё более новых путей решения данной проблемы.

Цель исследования. Провести анализ существующих данных о молекулярно-генетических особенностях рака мочевого пузыря, классификации на их основании, оценка возможности её внедрения в клиническую практику в качестве критерия рецидива и прогрессии.

Материалы и методы. Нами в ходе работы были анализированы данные исследований о молекулярных подтипах рака мочевого пузыря, опубликованные в базах данных PubMed, научной электронной библиотеки России (eLibrary), Scopus, Medline, EMBASE, вебсайтах профессиональных ассоциаций. Был выполнен поиск по ключевым словам: «молекулярные подтипы рака мочевого пузыря», «немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря», «molecular subtypes of bladder cancer» «non-muscle invasive bladder cancer». В работе уделено особое внимание существующим на сегодняшний день классификациям, а также консенсусу, достигнутому в апреле 2020 года, который может быть универсальным и применяться в ежедневной практике.

Результаты. В ходе анализа полученных данных выявлено что молекулярно-генетическая гетерогенность рака мочевого пузыря отражается не только на экспрессируемых на опухолевых клетках белках, но и на ответ на лечение и прогноз заболевания.

Заключение. Молекулярно-генетические маркёры представляются перспективными для внедрения в широкую клиническую практику с целью коррекции лечения и оценки рисков рецидивирования и прогрессии.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; молекулярно-генетические подтипы; прогноз рака мочевого пузыря; обзор молекулярно-генетических подтипов рака мочевого пузыря

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** С.В. Котов — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство; А.Л. Хачатрян — обзор литературы, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование; Ш.М. Саргсян — обзор литературы, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Шаген Мхитарович Саргсян; shagen-s@yandex.ru

Поступила в редакцию: 19.03.2023. **Принята к публикации:** 11.07.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Котов С.В., Хачатрян А.Л., Саргсян Ш.М. Молекулярно-генетические подтипы рака мочевого пузыря. *Вестник урологии*. 2023;11(3):108-117. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-108-117.

Molecular genetic subtypes of bladder cancer

© Sergey V. Kotov^{1,2,3}, Aram L. Khachatryan^{1,2}, Shagen M. Sargsyan¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) [Moscow, Russian Federation]

² Pirogov City Clinical Hospital No.1 [Moscow, Russian Federation]

³ «Kommunarka» Moscow Multidisciplinary Clinical Centre [Moscow, Russian Federation]

Abstract

Introduction. Bladder cancer (BCa) is one of the most common oncological diseases with many relapses and progressions, which requires more and more new ways to solve this problem.

Objective. To analyse of existing data on the molecular and genetic features of BCa classification based on them, assessment of the possibility of its introduction into clinical practice as a criterion for recurrence and progression.

Materials & methods. We analysed the data of studies on molecular subtypes of BCa published in PubMed, Scientific Electronic Library of Russia (eLibrary), Scopus, Medline, EMBASE, websites of professional associations. We searched the following keywords: "molecular subtypes of bladder cancer", "non-muscle invasive bladder cancer", "molecular subtypes of bladder cancer" "non-muscle invasive bladder cancer". The paper focuses on the current classifications and the April 2020 consensus, which can be universal and applied in everyday practice.

Results. During the analysis of the obtained data, it was revealed that the molecular and genetic heterogeneity of BCa is reflected not only in the proteins expressed on tumor cells, but also in the response to treatment and prognosis of the disease.

Conclusion. Molecular and genetic markers seem promising for introduction into wide clinical practice to adjust treatment and assess the risks of recurrence and progression.

Keywords: bladder cancer; prognosis; molecular and genetic subtypes; review

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** S.V. Kotov — study concept, study design development, literature review, data analysis, scientific editing, critical review, supervision; A.L. Khachatryan — study design development, literature review, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript, scientific editing; Sh.M. Sargsyan — literature review, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Shagen M. Sargsyan; shagen-s@yandex.ru

Received: 03/19/2023. **Accepted:** 07/11/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Kotov S.V., Khachatryan A.L., Sargsyan Sh.M. Molecular genetic subtypes of bladder cancer. *Urology Herald*. 2023;11(3):108-117. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-108-117.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является заболеванием, которое ассоциировано с высокими рисками рецидивирования и прогрессии, несмотря на применяемое лечение согласно последним клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов и мнениям исследователей [1 – 4]. Методы эффективного контроля, применяемые у пациентов после первичного лечения, несут в себе большие риски для пациента и экономические издержки для системы здравоохранения, что побудило урологическое сообщество всего мира создать критерии риска рецидивирования и прогрессии для

оптимизации сроков и способов наблюдения пациентов после первичного лечения. Такими критериями, валидированными Европейской ассоциацией урологов, стали критерии European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2006 и 2021 годов для пациентов с немышечно-инвазивным уротелиальным раком мочевого пузыря (НМИРМП) после трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря с внутрипузырной химиотерапией и критерии Club Urologico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) и EORTC 2016 года для пациентов, подвергшихся после ТУР БЦЖ-терапии [1]. Эти критерии приведены в таблице.

Таблица. Критерии рецидивирования и прогрессии мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, адаптировано из EAU Guidelines (2022) [1]

Table. Criteria for recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer adapted from EAU guidelines (2022) [1]

Критерии EORTC 2006 <i>Criteria EORTC 2006</i>	Критерии EORTC 2021 <i>Criteria EORTC 2021</i>	Критерии CUETO <i>Criteria CUETO</i>	Критерии EORTC 2016 <i>Criteria EORTC 2016</i>
Количество опухолей <i>Number of tumors</i>	Количество опухолей <i>Number of tumors</i>	Пол <i>Sex</i>	Количество опухолей <i>Number of tumors</i>
Размер опухоли <i>Tumor size</i>	Размер опухоли <i>Tumor size</i>	Возраст <i>Age</i>	Предыдущая частота рецидивов <i>Prior recurrence status</i>
Предыдущая частота рецидивов <i>Prior recurrence status</i>	Возраст <i>Age</i>	Предыдущая частота рецидивов <i>Prior recurrence status</i>	Стадия (категория T) <i>T category</i>
Категория T <i>T category</i>	Стадия (категория T) <i>T category</i>	Категория T <i>T category</i>	Степень злокачественности по классификации ВОЗ 1973 г. <i>WHO 1973 tumor grade</i>
Сопутствующая карцинома in situ <i>Associated CIS</i>	Сопутствующая карцинома in situ <i>Associated CIS</i>	Количество опухолей <i>Number of tumors</i>	Возраст <i>Age</i>
Степень злокачественности по классификации ВОЗ 1973 г. <i>WHO 1973 tumor grade</i>	Степень злокачественности по классификации ВОЗ 1973 г. и / или 2004 / 2016 гг. <i>WHO 1973 and / or 2004 / 2016 tumor grade</i>	Сопутствующая карцинома in situ <i>Associated CIS</i>	Степень злокачественности по классификации ВОЗ 1973 г. <i>WHO 1973 tumor grade</i>

Все вышеизложенные системы критериев, однако, не показали достаточной точности, в связи с чем возникла необходимость дальнейшего изучения способов прогнозирования рецидивирования и прогрессии НМИРМП [5, 6].

Также учёные по всему миру давно изучали молекулярно-генетические особенности уротелиальной опухолевой ткани, и были выявлены определённые закономерности, на основании которых было создано множество классификаций, которые имели значительные расхождения, что представляло большую трудность для унификации и валидации [7]. Таким образом накопленные знания и необходимость их внедрения в клиническую практику стали толчком для того, чтобы была сформулирована единая классификация, учитывающая молекулярно-генетический особенности самой опухолевой ткани.

Цель исследования. Анализ существующих данных о молекулярно-генетических особенностях рака мочевого пузыря, классификации на их основании, оценка возможности её внедрения в клиническую практику в качестве критерия рецидива и прогрессии.

Алгоритм литературного поиска

Нами в ходе работы были анализированы данные исследований о молекулярных подтипах рака мочевого пузыря, опубликованные в базах данных PubMed, научной электронной библиотеки России (eLibrary), Scopus, Medline, EMBASE, вебсайтах профессиональных ассоциаций. Был выполнен поиск по ключевым словам: «молекулярные подтипы рака мочевого пузыря», «немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря», «molecular subtypes of bladder cancer» «non-muscle invasive bladder cancer». В нашей работе мы уделили особое внимание существующим на сегодняшний день классификациям, а также консенсусу, достигнутому в апреле 2020 года, который может быть универсальным и применяться в каждодневной практике. После тщательного анализа валидности источников, импакт-факторов журналов и качества данных, непосредственно для цитирования было отобрано 22 источника.

Анализ данных и обсуждение

Биологическая гетерогенность РМП известна давно. Так, ещё в 1992 году Y. Fradet et al. отметили различия в антигенном со-

ставе и в ДНК [8]. Они изучали экспрессию муцинозного антигена M344 и поверхностного антигена gp200 – 19A211, которые являлись специфичными для папиллярного поверхностного рака и для карциномы *in situ* соответственно и позволяли предположить рецидивирование опухоли у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению. Также согласно авторам на основании выявления поверхностного антигена T138, аутокринного фактора подвижности растворимых молекул (AMF) и фактора, стимулирующего коллагеназу в опухолевой ткани (TCSF), можно было предположить о высоком злокачественном и метастатическом потенциале опухоли. Наличие мутаций p53, по мнению авторов, являлось маркёром ответа на химиотерапию. Было выдвинуто предположение, что, изучая все типы РМП, можно улучшить результаты лечения, используя химиотерапию в совокупности с оперативным лечением у пациентов определённых категорий. Также была обнаружена связь между различными маркёрами на поверхности опухолевых клеток и частотой рецидивирования и прогрессии.

С течением времени, накоплением знаний и усовершенствованием оборудования были найдены и другие маркёры и создавались различные классификации. Учитывая их многообразие и невозможность их сопоставления за счёт различного количества подгрупп рассмотрим часть из них.

В 2007 году M. Burger et al. сравнили системы классификации ВОЗ 1973 и 2004 годов одновременно с оценкой значимости экспрессии на опухолевых клетках рецептора фактора роста фибробластов 3 (FGFR3). Авторы отметили, что сочетание классификации ВОЗ 2004 года со статусом FGFR3 позволяло лучше спрогнозировать прогрессирование заболевания у пациентов с высокой степенью злокачественности [9]. Прогностическую значимость FGFR3 отметили также другие команды учёных во главе с B.W. van Rhijn (2010, 2011) [10, 11].

Ещё одно исследование, связанное с определением факторов риска прогрессии, было проведено N. Frstrup et al. в 2012 году, где была доказана диагностическая значимость в прогрессировании заболевания с неинвазивных форм до инвазивных белка катепсина E, маспина, polo-подобной киназы 1 (Plk1) и сурвивина [12].

Наконец, когда стало очевидно, что

молекулярно-генетические характеристики непосредственно влияли на рецидивирование и прогрессию, S.S. Alkhateeb et al. (2011) провели исследование, в котором оценили прогностическую значимость молекулярных маркеров с критериями EORTC [13]. Авторы отметили прогностическую значимость циклина D1, матричной металло-протеазы 9 (MMP9), белков Bcl-2 и p21 в рецидивировании и прогрессии заболевания.

Таким образом, всему урологическому сообществу стало очевидно, что назревает необходимость в создании новой классификации на основании молекулярно-генетических факторов.

В 2012 году G. Sjö Dahl et al. провели исследование, в котором изучался генотип и экспрессируемые на поверхности опухоли маркеры [14]. На основании своих данных учёные классифицировали все образцы на 7 кластеров (MS1a, MS1b, MS2a1, MS2a2, MS2b1, MS2b2.1, MS2b2.2), которые в дальнейшем объединили в 5 молекулярных подтипов: уробазальный А, геномно-нестабильный, уробазальный В, плоскоклеточноподобный и инфильтративный.

Как видно из рисунка 1, различные подгруппы клеток экспрессируют на поверхности различные белки, что позволяет их идентифицировать при помощи иммуногистохимического анализа (ИГХ) (рис. 2) и имеют различный прогноз.

Также вызывает интерес распределение по стадиям и степеням злокачественности опухолей различных подгрупп (рис. 3).

Таким образом, авторы пришли к выводу о том, что различные подтипы имеют различный потенциал в рецидивировании и прогрессии и по-разному отвечают на проводимое лечение. Это явилось большим подспорьем для будущего создания унифицированной классификации опухолей и заинтересовало всё больший пул учёных по всему миру. Так, в 2018 году T.Z. Tan et al. провели крупный когортный метаанализ из 2411 образцов опухолей [16]. Ими было выделено 6 молекулярный подтипов рака мочевого пузыря: нейроподобный, HER2-подобный, папиллярный, люминальный, мезенхимальный и плоскоклеточный. Каждый из подтипов характеризовался определёнными мутациями, экспрессией определённых молекул на поверхности клеток, различным ответом на определённые терапевтические мероприятия и манипуляции и разным потенциалом

в отношении рецидива и прогрессии. На рисунке 4 отражена общая выживаемость в зависимости от молекулярного типа рака у пациентов с НМИРМП и мышечно-инвазивным РМП (МИРМП).

Результатом своей работы авторы посчитали разделение РМП на 6 молекулярных подтипов с различными особенностями, однако эта классификация не стала общепризнанной. Для разрешения данной проблемы была создана группа по созданию консенсуса по молекулярной классификации МИРМП во главе с А. Kamoun (2020) [17]. Авторы консенсуса определили 6 типов рака мочевого пузыря, среди которых люминальный папиллярный, люминальный неспецифический, люминальный нестабильный, стромальный, базальный/плоскоклеточный и нейроэндокриноподобный (рис. 5А).

Авторы также указывают на различные молекулярные маркеры при разных типах, генетическую гетерогенность и разный прогноз при различных типах рака мочевого пузыря (рис. 5В), среди которых самый неблагоприятный при нейроэндокриноподобном типе.

Как отметили сами авторы, единая классификация, созданная ими в консенсусе, обеспечит в дальнейшем улучшение результатов лечения и возможность персонализированного подхода при лечении каждого пациента.

Молекулярная классификация рака мочевого пузыря имеет также прикладную пользу при лечении РМП. Так, согласно R. Seiler et al. (2017), люминальные опухоли имеют хорошую общую выживаемость как с неоадъювантной химиотерапией, так и без неё, тогда как применение неоадъювантной химиотерапии при базальном типе рака значительно увеличивало показатели общей выживаемости (ОВ) по сравнению только с хирургическим лечением [18].

W. Choi et al. (2014) при исследовании различных подтипов рака мочевого пузыря также отметили, что опухолевые клетки с мутацией p53 (базально-плоскоклеточный, нейроэндокриноподобный и в меньшей степени люминальный нестабильный, согласно консенсусу 2020 года) обладают устойчивостью к неоадъювантной химиотерапии. Вдобавок к вышесказанному, клетки опухоли, в которых изначально не наблюдалась такая мутация и которые после химиотерапии проявляли резистентность, приобретали p53-

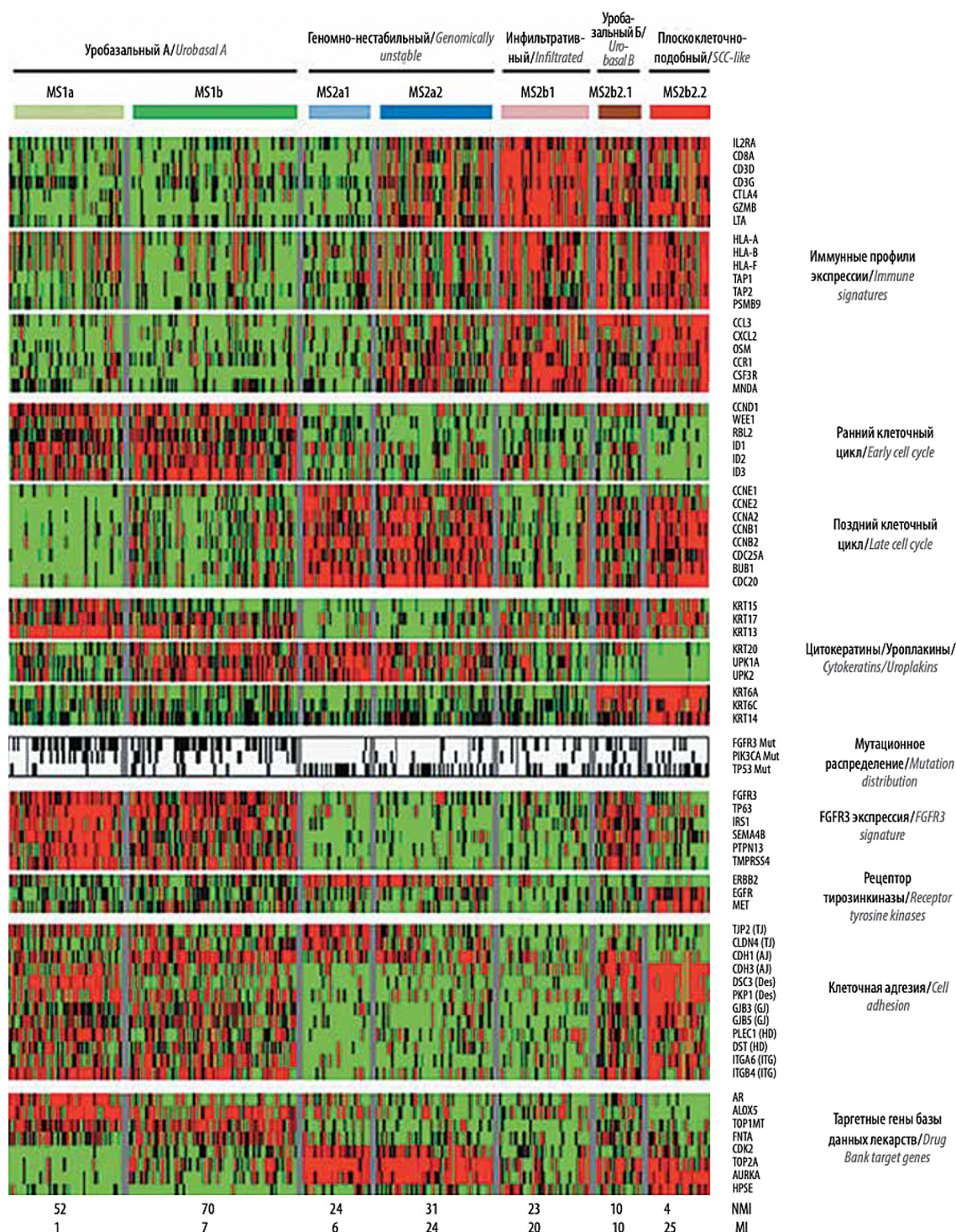


Рисунок 1. Выдержки из идентифицированных профилей экспрессии генов [14, 15]. Красный — высокая экспрессия, зелёный — низкая экспрессия, чёрный — мутация, белый — дикий тип, серый — нет данных о мутации. NMI — количество случаев немускульной инвазии, MI — количество случаев мышечной инвазии. Показанные гены клеточной адгезии являются структурными компонентами различных комплексов клеточной адгезии, указанных в скобках (TJ — плотное соединение, AJ — адгезионное соединение, Des — десмосома, GJ — щелевое соединение, HD — полудесмосома, ITG — эпителиальные интегрины)

Figure 1. Excerpts of identified gene expression profiles [14, 15]. Red — high expression; green — low expression; black — mutation; white — wild-type; gray — no mutation data, NMI — number of non-muscle invasive cases; MI — number of muscle invasive cases. The cell adhesion genes shown are structural components of the different cell adhesion complexes indicated in parentheses. (TJ — tight junction; AJ — adherence junction; Des — desmosome; GJ — gap junction; HD — hemidesmosome; ITG — epithelial integrins)

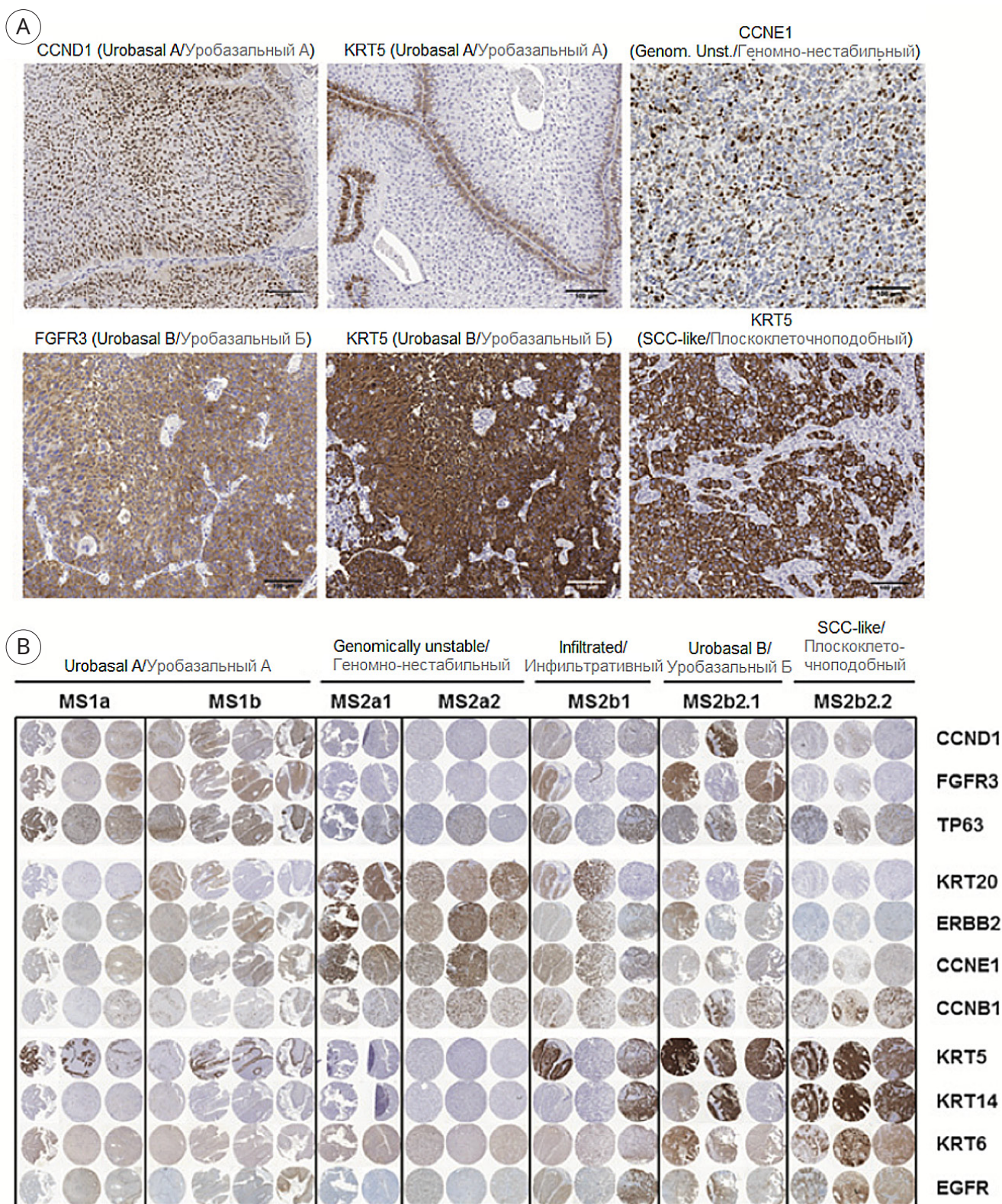


Рисунок 2. Иммуногистохимическая картина [14]. А — белковая экспрессия специфичных для подтипа маркёров. Для уробазальной В группы показан один и тот же случай как для окрашивания FGFR3, так и для KRT5. В — ядра, окрашенные 11 специфичными для подтипа маркёрами. Репрезентативные случаи показаны для каждого из исходных 7 кластеров опухолей

Figure 2. Immunohistochemical validation [14]. A — protein expression of subtype-specific markers. For urobasal B the same case is shown for both FGFR3 and KRT5 staining. B — TMA cores stained with 11 subtype-specific markers. Representative cases are shown for each of the original 7 tumor clusters

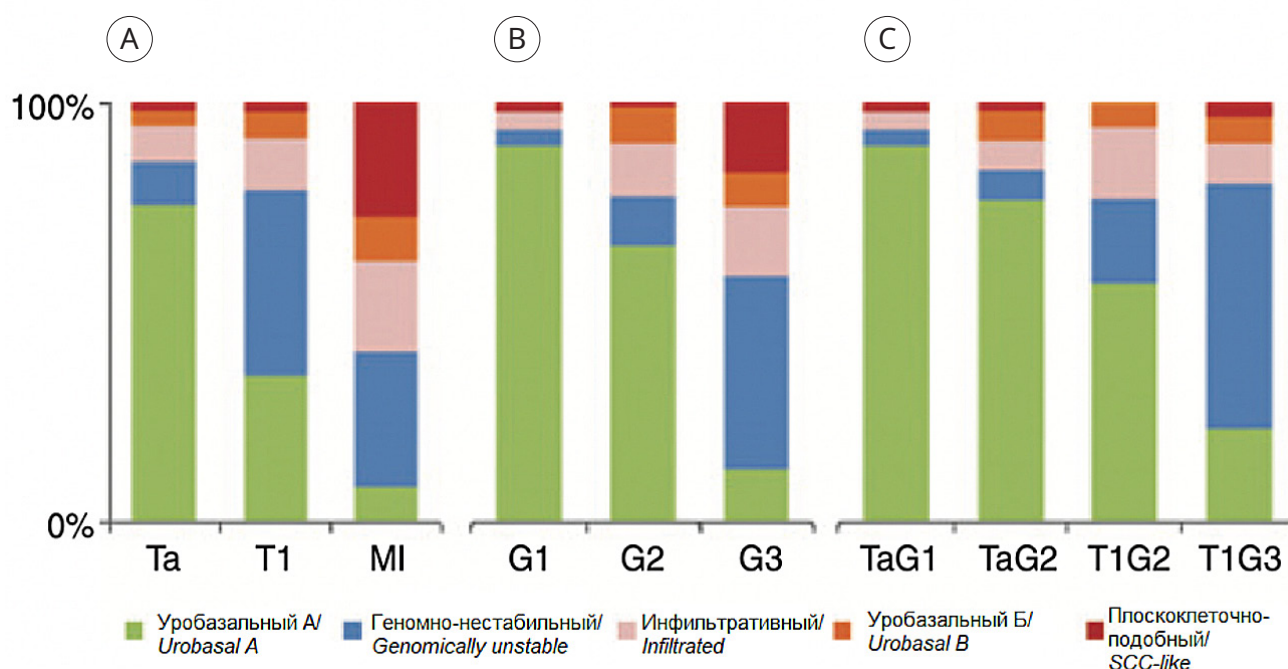


Рисунок 3. Молекулярный подтип и патологическая стадия / степень [14]. А — состав опухолей Ta, T1 и МИРМП в зависимости от молекулярного подтипа. В — состав опухолей G1, G2 и G3 в отношении молекулярных подтипов. С — состав НМИРМП различной стадии / степени злокачественности по отношению к молекулярному подтипу

Figure 3. Molecular subtype and pathologic stage/grade [14]. A — composition of Ta, T1, and muscle-invasive bladder cancer (MIBC) with respect to molecular subtype. B — composition of G1, G2, and G3 tumors with respect to molecular subtypes. C — composition of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) of different stage/grade with respect to molecular subtype

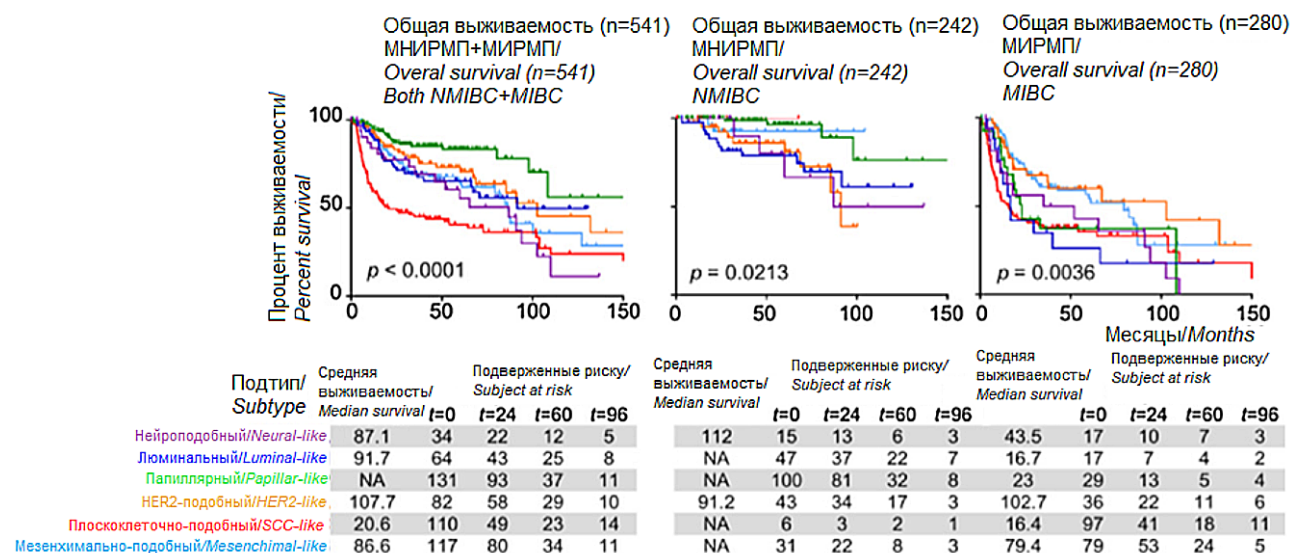


Рисунок 4. Кривые Карпан-Мейер. Общая выживаемость в группе НМИРМП + МИРМП (слева), в группе НМИРМП (в центре) и в группе МИРМП (справа) [16]. «Т» означает время в месяцах. Для каждого подтипа указаны медианная выживаемость и подверженных риску в месяцах. Суммирование пациентов не равнозначно из-за отсутствия информации о стадии у некоторых пациентов

Figure 4. Kaplan-Meier analysis of overall survival and BOLD in both NMIBC + MIBC (left), NMIBC only (middle), and MIBC (right) [16]. Median survival and subject at risks in months are given for each subtype. «Т» denotes the time in months. Note that the summation of patients is not equal due to missing information of stage in certain patients

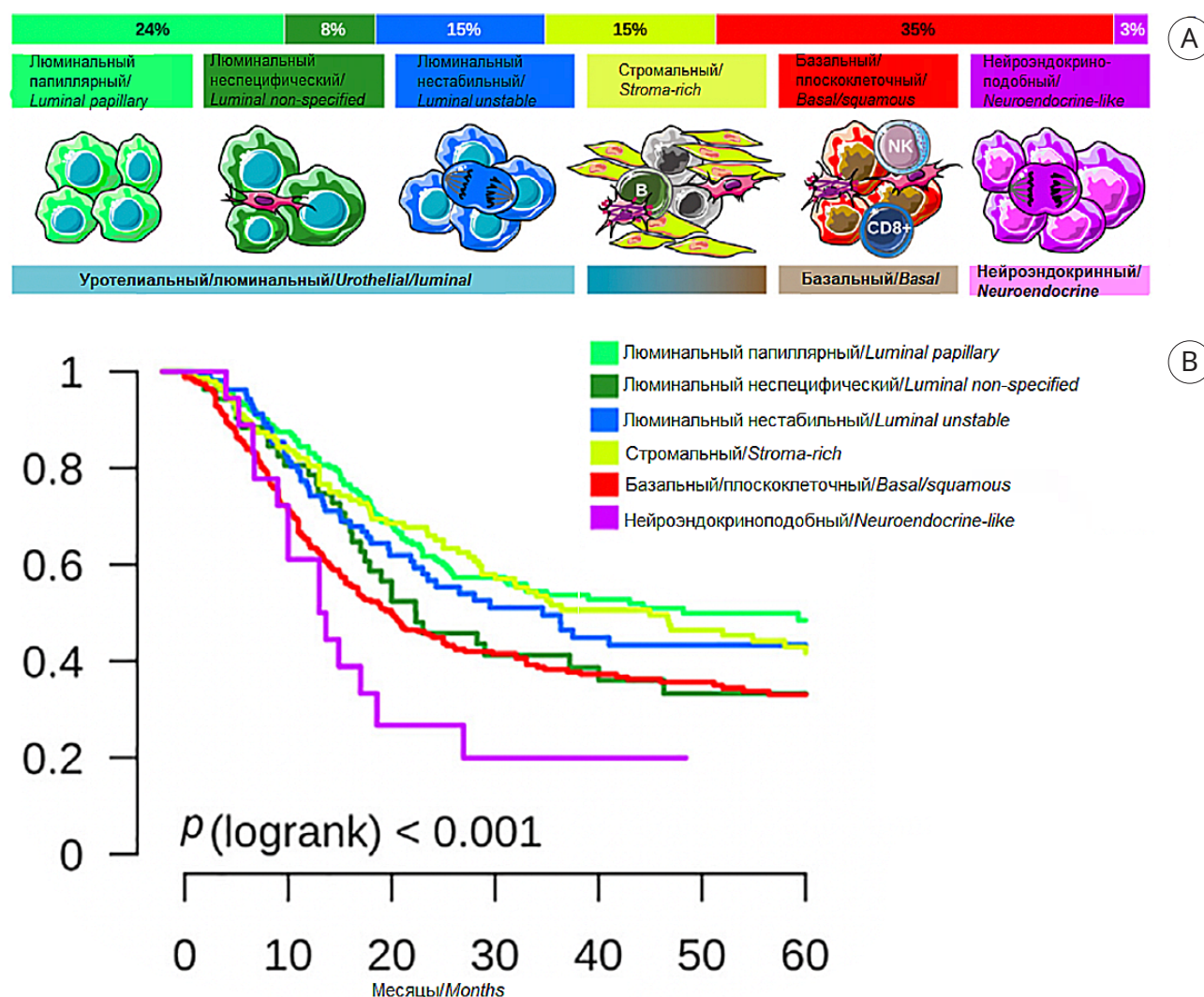


Рисунок 5. Молекулярный подтипы МИРМП, кривые Kaplan-Meier выживаемости пациентов с разными подтипами рака [17]. А: 1 строка — распределение по подтипам, 2 строка — название подтипов, 3 строка — ткань происхождения опухоли. В: общая выживаемость при разных молекулярных подтипах

Figure 5. Molecular subtypes of MIBC, Kaplan-Meier curves [17]. A: line 1 — distribution by subtypes, line 2 — name of subtypes, line 3 — tissue origin of the tumor. B: Overall survival for different molecular subtypes

подобный фенотип. Эти данные могут стать основой для разработки в будущем таргетной терапии, как считают авторы [19]. Такие данные были получены и в исследовании D.J. McConkey et al. (2015), в котором пациенты с МИРМП получали неоадъювантную дозозависимую химиотерапию в режиме четырёх циклов метотрексат + винбластин + доксорубин + цисплатин и бевцизумаб [20]. Регрессия до T0 и T1 наблюдались в 38% и 53% случаев соответственно. Отмечено, что лучший ответ наблюдался в подгруппе базального типа по сравнению с люминальным и p53-подобным типами (5-летняя общая выживаемость 91%, 73% и 36% соответственно ($p = 0,015$)). Также интерес

вызывает тот факт, что костные метастазы встречались только у пациентов с опухолями p53-подобного типа.

Аналогичные данные были получены и другой группой учёных во главе с A. Necchi (2020) относительно ответа на неоадъювантную терапию пембролизумабом с или без радикальной цистэктомии. 2-летняя выживаемость без прогрессии (ВБП) в группе базального подтипа была 100%, тогда как в группе нейроэндокриноподобного рака всего лишь 33% [21].

В исследовании G. Basile et al. (2022), где также изучалось влияние неоадъювантной и адъювантной химиотерапии пембролизумабом у пациентов с МИРМП, предикто-

рами хорошего ответа на терапию являлся базально-плоскоклеточный подтип РМП и экспрессия на поверхности опухолевых клеток PD-L1 [22].

Таким образом, молекулярно-генетические особенности опухолевой ткани могут стать в будущем основой для персонализированного лечения РМП.

Заключение

Однозначно можно утверждать, что молекулярно-генетическая гетерогенность

РМП непосредственно влияет на течение заболевания. Признанная на консенсусе молекулярно-генетическая классификация РМП — это шаг в будущее, где каждый пациент с данным диагнозом будет получать именно то лечение, которое эффективно именно у него и будет возможным предсказать рецидивы и / или прогрессирование заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для широкого внедрения в клиническую практику молекулярно-генетической классификации РМП.

Список литературы | References

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam; 2022. ISBN 978-94-92671-16-5
2. Зятчин И.В., Рева С.А. Новые варианты лечения пациентов с раком мочевого пузыря: по материалам конгресса ASCO 2022 и не только. Вестник урологии. 2022;10(3):151-155. Zyatchin I.V., Reva S.A. New treatment options for bladder cancer patients: based on ASCO 2022 materials and beyond. Urology Herald. 2022;10(3):151-155. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-151-155
3. Slovaček H, Zhuo J, Taylor JM. Approaches to Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. Curr Oncol Rep. 2021;23(9):105. DOI: 10.1007/s11912-021-01091-1
4. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD, Hawkins IR. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol. 1983;130(6):1083-6. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)51695-x
5. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Алексеев Б.Я., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рошин Д.А., Михайленко Д.С., Качмазов А.А., Перепечин Д.В., Дерягина Д.М. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические факторы прогноза выживаемости при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018;7(1):49-54. Kaprin AD, Apolikhin OI, Alekseev BI, Sivkov AV, Efremov GD, Roshchin DA, Mikhailenko DS, Kachmazov AA, Perepechin DV, Deryagina DM. Clinical, morphological and molecular genetic prognostic factors for survival rates in non-muscle-invasive bladder cancer. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2018;7(1):49-54. (In Russian). DOI: 10.17116/onkolog20187149-54
6. 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. Konyashkina S.Yu., Reva S.A., Petrov S.B. Laboratory predictors to intravesical BCG therapy response in patients with non-muscle invasive bladder cancer. Urology Herald. 2022;10(4):155-164. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-155-164
7. Бугаев В.Е. Персонализированное лечение рака мочевого пузыря. РООУ. 2020. Ссылка активна на 06.03.2023. Bugaev V.E. Personalized treatment for bladder cancer. RAOU. 2020. (In Russian). Accessed on March 6 2023. <https://roou.ru/blog/personalizirovanoe-lechenie-raka-mochevogo-puzyrya>
8. Fradet Y, Lafleur L, LaRue H. Strategies of chemoprevention based on antigenic and molecular markers of early and premalignant lesions of the bladder. J Cell Biochem Suppl. 1992;161:85-92. DOI: 10.1002/jcb.240501319
9. Burger M, van der Aa MN, van Oers JM, Brinkmann A, van der Kwast TH, Steyerberg EC, Stoehr R, Kirkels WJ, Denzinger S, Wild PJ, Wieland WF, Hofstaedter F, Hartmann A, Zwarthoff EC. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. Eur Urol. 2008;54(4):835-43. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.12.026
10. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Liu L, Fleshner NE, Bostrom PJ, Vis AN, Alkhateeb SS, Bangma CH, Jewett MA, Zwarthoff EC, Zlotta AR, Bapat B. The FGFR3 mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. J Urol. 2012;187(1):310-4. DOI: 10.1016/j.juro.2011.09.008
11. van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, Radvanyi F, van Leenders GJ, Ooms BC, Kirkels WJ, Lockwood GA, Boevé ER, Jöbsis AC, Zwarthoff EC, van der Kwast TH. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2010;58(3):433-41. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.043
12. Frisrup N, Uhløi BP, Birkenkamp-Demtröder K, Mansilla F, Sanchez-Carbayo M, Segersten U, Malmström PU, Hartmann A, Palou J, Alvarez-Múgica M, Zieger K, Borre M, Ørntoft TF, Dyrskjød L. Cathepsin E, maspin, Plk1, and survivin are promising prognostic protein markers for progression in non-muscle invasive bladder cancer. Am J Pathol. 2012;180(5):1824-34. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.01.023
13. Alkhateeb SS, Neill M, Bar-Moshe S, Rhijn BV, Kakiashvili DM, Fleshner N, Jewett M, Petein M, Schulman C, Hanna S, Bostrom PJ, Roumeguere T, Shariat SF, Rorive S, Zlotta AR. Long-term prognostic value of the combination of EORTC risk group calculator and molecular markers in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with intravesical Bacille Calmette-Guérin. Urol Ann. 2011;3(3):119-26. DOI: 10.4103/0974-7796.84954
14. Sjödaahl G, Lauss M, Lövgren K, Chebil G, Gudjonsson S, Veerla S, Patschan O, Aine M, Fernö M, Ringnér M, Månsson W, Liedberg F, Lindgren D, Höglund M. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. Clin Cancer Res. 2012;18(12):3377-86.

- DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0077-T
15. Осетник В.К., Мамизев Э.М., Джалилов И.Б., Артемьева А.С., Кушнарев В.А. Молекулярные подтипы рака мочевого пузыря и первые успехи в персонализированном лечении. Онкоурология. 2020;16(1):106-113. Osetnik V.K., Mamizhev E.M., Dzalilov I.B., Artemyeva A.S., Kushnarev V.A. Molecular subtypes of bladder cancer and first success in personalized treatment. Cancer Urology. 2020;16(1):106-113. (In Russian). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-106-113
 16. Tan TZ, Rouanne M, Tan KT, Huang RY, Thiery JP. Molecular Subtypes of Urothelial Bladder Cancer: Results from a Meta-cohort Analysis of 2411 Tumors. Eur Urol. 2019;75(3):423-432. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.027
 17. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjö Dahl G, Robertson AG, Seiler R, Hoadley KA, Groeneveld CS, Al-Ahmadie H, Choi W, Castro MAA, Fontugne J, Eriksson P, Mo Q, Kardos J, Zlotka A, Hartmann A, Dinney CP, Bellmunt J, Powles T, Malats N, Chan KS, Kim WY, McConkey DJ, Black PC, Dyrskjot L, Höglund M, Lerner SP, Real FX, Radvanyi F; Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol. 2020;77(4):420-433. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.006
 18. Seiler R, Ashab HAD, Erho N, van Rhijn BWG, Winters B, Douglas J, Van Kessel KE, Fransen van de Putte EE, Sommerlad M, Wang NQ, Choeurug V, Gibb EA, Palmer-Aronsten B, Lam LL, Buerki C, Davicioni E, Sjö Dahl G, Kardos J, Hoadley KA, Lerner SP, McConkey DJ, Choi W, Kim WY, Kiss B, Thalmann GN, Todenhöfer T, Crabb SJ, North S, Zwarthoff EC, Boormans JL, Wright J, Dall'Era M, van der Heijden MS, Black PC. Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. Eur Urol. 2017;72(4):544-554. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.030
 19. Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, Roth B, Cheng T, Tran M, Lee IL, Melquist J, Bondaruk J, Majewski T, Zhang S, Pretzsch S, Baggerly K, Siefker-Radtke A, Czerniak B, Dinney CP, McConkey DJ. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. Cancer Cell. 2014;25(2):152-65. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.01.009
 20. McConkey DJ, Choi W, Shen Y, Lee IL, Porten S, Matin SF, Kamat AM, Corn P, Millikan RE, Dinney C, Czerniak B, Siefker-Radtke AO. A Prognostic Gene Expression Signature in the Molecular Classification of Chemotherapy-naïve Urothelial Cancer is Predictive of Clinical Outcomes from Neoadjuvant Chemotherapy: A Phase 2 Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin with Bevacizumab in Urothelial Cancer. Eur Urol. 2016;69(5):855-62. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.034
 21. Necchi A, Raggi D, Gallina A, Ross JS, Farè E, Giannatempo P, Marandino L, Colecchia M, Lucianò R, Bianchi M, Colombo R, Salonia A, Gandaglia G, Fossati N, Bandini M, Pederzoli F, Capitanio U, Montorsi F, de Jong JJ, Dittamore R, Liu Y, Davicioni E, Boormans JL, Briganti A, Black PC, Gibb EA. Impact of Molecular Subtyping and Immune Infiltration on Pathological Response and Outcome Following Neoadjuvant Pembrolizumab in Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol. 2020;77(6):701-710. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.02.028
 22. Basile G, Bandini M, Gibb EA, Ross JS, Raggi D, Marandino L, Costa de Padua T, Crupi E, Colombo R, Colecchia M, Lucianò R, Nocera L, Moschini M, Briganti A, Montorsi F, Necchi A. Neoadjuvant Pembrolizumab and Radical Cystectomy in Patients with Muscle-Invasive Urothelial Bladder Cancer: 3-Year Median Follow-Up Update of PURE-01 Trial. Clin Cancer Res. 2022;28(23):5107-5114. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2158

Сведения об авторах

Сергей Владиславович Котов — д-р мед. наук, профессор; заведующий кафедрой урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; руководитель Университетской клиникой урологии, онкоурологии и андрологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ»; Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>
urokotov@mail.ru

Арам Леонович Хачатрян — канд. мед. наук; ассистент кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ»; Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3431-4289>
dr.aram555@yandex.ru

Шаген Мхитарович Саргсян — аспирант кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3880-6790>
shagen-s@yandex.ru

Information about the authors

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); Head, University Clinic of Urology, Oncourology and Andrology, «Kommunarka» Moscow Multidisciplinary Clinical Centre; Urologist, Urology Division, Pirogov City Clinical Hospital No.1
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>
urokotov@mail.ru

Aram L. Khachatryan — M.D., Cand.Sc.(Med); Assist. Prof., Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Urologist, Urology Division, Pirogov City Clinical Hospital No.1
Moscow, Russia
<https://orcid.org/0000-0003-3431-4289>
dr.aram555@yandex.ru

Shagen M. Sargsyan — M.D.; Postgrad. Student, Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University)
Moscow, Russia
<https://orcid.org/0000-0003-3880-6790>
shagen-s@yandex.ru



Микробиота / микробиом кожи полового члена у здоровых мужчин и при некоторых заболеваниях

© Юлия Л. Набока¹, Елизавета М. Котиева¹, Виолетта М. Котиева¹,
Михаил И. Коган¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет [Ростов-на-Дону, Россия]

Аннотация

Изучение микробиоты / микробиома кожных покровов мужских половых органов актуально не только для понимания дефиниции «нормы» для данного биотопа, но и для корректной интерпретации результатов, полученных от пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями или послеоперационными инфекционно-воспалительными осложнениями кожи этой области. Целью исследования является обобщение и критический анализ данных по обсеменённости микроорганизмами различных участков кожи полового члена путём проведения систематического обзора публикаций. Поиск привёл к отбору 8 статей, опубликованных в период с 2011 года по первую половину 2023 года, которые посвящены исследованию особенностей микробиоты / микробиома кожи полового члена в норме и при некоторых заболеваниях. Так, у сексуально активных здоровых мужчин микробиота / микробиом кожи полового члена отчасти отражает вагинальный микробиом половых партнёров. После незащищённого полового контакта в микробиоте полового члена увеличивается частота обнаружения и количество *Lactobacillus*. В целом на коже полового члена доминируют *Corynebacteriaceae*, реже регистрируют *Prevotellaceae*, неклостридиальные (нк) *Clostridiales*, *Porphyromonadaceae*, *Staphylococcaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Lactobacillaceae*, *Veillonellaceae*, *Anaerococcus*. Существенное влияние на бактериальное разнообразие кожи полового члена оказывает обрезание. Несмотря на скудность данных по микробиоте / микробиому кожи полового члена при различных заболеваниях, были отмечены определённые взаимосвязи. Так, у сексуально активных здоровых мужчин-партнёров женщин с бактериальным вагинозом увеличивается число бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом, и снижается — *Corynebacterium*. У ВИЧ-положительных мужчин на коже полового члена преобладают *Staphylococcus*, *Faecalibacterium*, *Strenotrophomonas*, *Jonquetella*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Pseudochrobactrum* и *Lamia*. Также отмечено, что обрезание снижает риск развития ВПЧ и ВИЧ-инфекций. Знание не только бактериального, но и грибкового разнообразия микробиоты кожи полового члена имеет важное клиническое значение, ведь условно-патогенные дрожжеподобные грибы при определённых условиях могут вызывать ряд заболеваний. Таким образом, данный обзор представляет собой анализ микробного состава кожи полового члена в норме и при некоторых заболеваниях, выявивший огромный пробел в имеющихся знаниях о сообществах микроорганизмов кожи полового члена. Необходимы исследования, которые помогут детальнее изучить её микробный состав в норме и его влияние на результаты реконструктивно-пластических операций с использованием кожи полового члена.

Ключевые слова: микробиота и микробиом полового члена; здоровые мужчины; заболевания кожи полового члена; бактериальный вагиноз; вирус иммунодефицита человека; баланопостит; вирус папилломы человека

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** Ю.Л. Набока — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование, научное руководство; Е.М. Котиева, В.М. Котиева — разработка дизайна исследования, обзор публикаций, анализ данных, написание текста рукописи; М.И. Коган — концепция исследования, анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Елизавета Михайловна Котиева; elizaveta.kotieva@mail.ru

Поступила в редакцию: 01.06.2023. **Принята к публикации:** 08.08.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Набока Ю.Л., Котиева Е.М., Котиева В.М., Коган М.И. Микробиота / микробиом кожи полового члена у здоровых мужчин и при некоторых заболеваниях. *Вестник урологии*. 2023;11(3):118-130. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-118-130.

Penile skin microbiota / microbiome in healthy men and some diseases

© Yulia L. Naboka¹, Elizaveta M. Kotieva¹, Violetta M. Kotieva¹, Mikhail I. Kogan¹

¹ Rostov State Medical University [Rostov-on-Don, Russian Federation]

Abstract

The study of the cutaneous microbiota/microbiome of the male genital is relevant not only to understand "normality" for this biotope but also to correctly interpret the results obtained from patients with infectious-inflammatory diseases or postoperative infectious-inflammatory complications of penile skin. The study aimed to generalize and critically analyze data on microbial contamination of various areas of the penile skin by conducting a systematic review of publications. The search led to the selection of eight articles published in 2011 – 2023 that investigated the microbiota / microbiome features of the penile skin in health and some diseases. Thus, in sexually active healthy men, the penile skin microbiota / microbiome partly reflects the vaginal microbiome of sexual partners. After unprotected sexual contact, the frequency of detection and the number of *Lactobacillus* increase in the penile skin microbiota. In general, *Corynebacteriaceae* dominate on the penile skin, while *Prevotellaceae*, *nc Clostridiales*, *Porphyromonadaceae*, *Staphylococcaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Lactobacillaceae*, *Veillonellaceae*, *Anaerococcus* are less frequently recorded. Circumcision has a significant effect on the bacterial diversity of the penile skin. Although data regarding the penile skin microbiota/microbiome in various diseases are scarce, certain interactions have been noted. Thus, in healthy sexually active male partners of women with bacterial vaginosis, the number of bacteria associated with bacterial vaginosis increases and *Corynebacterium* decreases. In HIV-positive men, *Staphylococcus*, *Faecalibacterium*, *Streptotrophominae*, *Jonquetella*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Pseudochrobactrum* and *Lamia* predominate on the penis skin. It is also noted that circumcision reduces the risk of HPV and HIV infections. Knowledge of not only the bacterial, but also fungal diversity of the penile skin microbiota is of great clinical importance, because conditionally pathogenic yeast-like fungi under certain conditions can cause a few diseases. Thus, this review analyses the microbial composition of penile skin in normal and some diseases, revealing a great gap in current knowledge of penile skin microbial assemblages. Studies are needed to better understand the microbial composition of normal penile skin and its impact on the results of reconstructive and plastic surgeries using penile skin.

Keywords: microbiota; microbiome; penis; healthy men; penile skin diseases; bacterial vaginosis; balanoposthitis; human papillomavirus; human immunodeficiency virus

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** Yu.L. Naboka — study concept, study design development, data analysis, drafting the manuscript, scientific editing, supervision; E.M. Kotieva, V.M. Kotieva — study design development, literature review, data analysis, drafting the manuscript; M.I. Kogan — study concept, data analysis, critical review, scientific editing, supervision.

✉ **Corresponding author:** Elizaveta M. Kotieva; elizaveta.kotieva@mail.ru

Received: 06/01/2023. **Accepted:** 08/08/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Naboka Y.L., Kotieva E.M., Kotieva V.M., Kogan M.I. Penile skin microbiota / microbiome in healthy men and some diseases. *Urology Herald*. 2023;11(3):118-130. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-118-130.

Введение

Микрофлора кожных покровов — это обширная экосистема площадью около $1 \times 8 \text{ м}^2$, представленная не только бактериями, но и грибами, вирусами, бактериофагами, археями и клещами [1 – 3]. Достаточно подробно микробиом кожи изучен в процессе реализации проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project) [4]. Микробиота / микробиом кожи, а также слизистых оболочек неоднородны, и на их состав влияет ряд факторов, таких как возраст, пол, этническая принадлежность, образ жизни, питание, масса тела, использование косметических средств,

антибактериальных препаратов, топографическая зона, её влажность или сухость, содержание сальных желёз и так далее [5]. Таким образом, в зависимости от изучаемой зоны, имеется сайт-специфический состав микробиоты / микробиома кожи [6]. Функции микробиома кожи разнообразны. Одной из важнейших является барьерная. При повреждении кожи различные таксоны симбиотической микрофлоры продуцируют метаболиты, активирующие рецепторы в кератиноцитах, что способствует дифференцировке эпителия и поддержанию его целостности [7]. *S. epidermidis*, один из основных представителей кожи, секретит-

рует сфингомиелиназу, которая участвует в выработке церамида, ключевого компонента эпителиального барьера, предотвращающего обезвоживание и старение кожи [8]. Некоторые виды коагулазоотрицательных стафилококков (КОС) продуцируют антибиотические вещества, подавляющие рост и размножение *S. aureus* [9]. Микробиота / микробиом кожи модулируют выработку различных факторов врождённого иммунитета, в частности интерлейкина 1а [10], компонентов рецептора комплемента C 5а [11], антимикробных пептидов [12] и так далее. Микрофлора кожи находится в эволюционно сложившихся симбиотических взаимоотношениях с микробиотой других биотопов макроорганизма, описана ось «кишечник-кожа» [13]. Обсуждая бактериальный спектр, необходимо отметить, что у здоровых людей на коже преобладают четыре филума: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* [3]. Однако представители кожной микробиоты при её дисбиотических нарушениях предположительно связаны с акне [14], атопическим дерматитом [15, 16], экземой [17], псориазом [18], розацеа [19, 20] и так далее.

Несмотря на видимую изученность микрофлоры кожи, важными остаются фундаментальные вопросы: «Какие виды микробов составляют микробиом здоровой кожи?», «Как поддерживается здоровый микробиом кожи?» [6]. Существуют и частные вопросы, например: «Каков микробный состав кожных покровов мужских половых органов как в норме, так и при различной патологии?». Изучение данного вопроса актуально не только для понимания дефиниции «нормы» для данного биотопа, но и для корректной интерпретации результатов, полученных от пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями или послеоперационными инфекционно-воспалительными осложнениями кожи этой области, в частности при заместительной уретропластике. На сегодняшний день по этому вопросу имеется немногочисленный пул работ.

Цель исследования. Обобщение и критический анализ данных по обсеменённости микроорганизмами различных участков кожи полового члена путём проведения систематического обзора публикаций, в том числе и при некоторых заболеваниях.

Материалы и методы

Алгоритм литературного поиска. Поиск литературных источников проводили по базам данных PubMed, Trip Medical Database и Российского индекса научного цитирования. Поиск проведён по следующим ключевым словам на английском языке и их аналогам на русском языке: «skin», «microbiome», «microbiota and microbiome of the penis», «healthy men», «penile skin diseases», «bacterial vaginosis», «human immunodeficiency virus», «balanoposthitis», «human papillomavirus». Критериями включения служили следующие: 1) микробиом кожи мужских половых органов в норме и при патологии; 2) публикация работы в рецензируемом журнале (полный текст или абстракт статьи); 3) публикация работы на английском или русском языке.

Критерии исключения: 1) исследование на животных; 2) исследование микробиоты иных биотопов организма, кроме кожи полового члена; 3) обзорные публикации; 4) работы, опубликованные ранее 2011 года, так как более ранних работ по микробиому человека нет; 5) тезисы конференций; 6) патенты об изобретении; 7) дублирующие публикации; 8) переизданные статьи; 9) редакционные комментарии, ответы и письма.

Поиск в указанных базах данных привёл к следующим результатам: в PubMed найдено 32 статьи, в Trip Medical Database — 1, платформа Elibrary также располагала единственной статьёй, касающейся искомой темы. По итогу поиска выбраны 34 работы. Первоначально с учётом критериев включения и исключения были отобраны 24 статьи. После этого была произведена проверка заголовка и аннотации, которая привела к исключению 16 работ по различным критериям (рис.). Таким образом, в окончательный обзор было отобрано 8 статей, опубликованных в период с 2011 года по первую половину 2023 года, которые посвящены исследованию микробиоты / микробиома кожи полового члена в норме и при некоторых заболеваниях.

Методики исследования микробиоты / микробиома кожи. В 7 работах для верификации микроорганизмов использовался метод секвенирования области V3 – V4 или V4 гена 16S РНК, в одной работе для обнаружения дрожжеподобных грибов рода *Candida* применялся бактериоло-

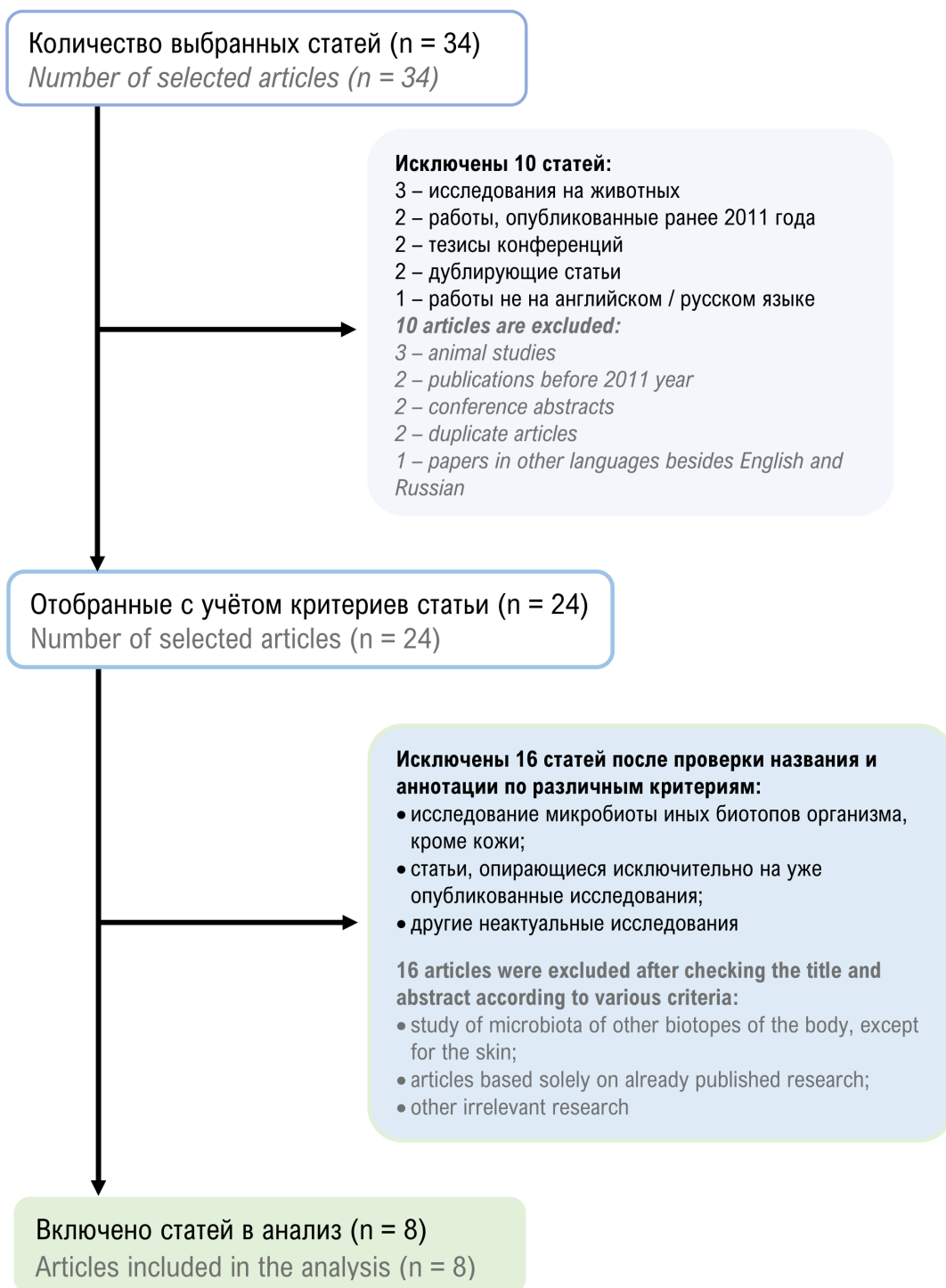


Рисунок. Алгоритм литературного поиска
Figure. Literary search algorithm

гический метод с посевом исследуемого материала на агар Сабуро с добавлением 0,5 хлорамфеникола и идентификацией по общепринятым методикам. Идентификацию вирусов производили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в одном исследовании.

Результаты

В общей сложности анализу микробиома / микробиоты кожи полового члена подверглись 988 мужчин. В числе заболеваний были рассмотрены: бактериальный вагиноз (5 статей), папилломавирусная инфекция (1 статья), инфекция, вызванная вирусом

иммунодефицита человека (ВИЧ) (2 статьи), микозы (1 статья), баланопостит (1 статья), анаэробный дисбактериоз (1 статья).

Микробиом / микробиота кожи полового члена в когорте здоровых мужчин. Интерпретация результатов от больных с инфекционно-воспалительными поражениями кожи, бесспорно, зависит от представлений о нормальной симбионтной микробиоте этого обширного и сайт-специфического биотопа. Бактериальные сообщества в макроорганизме в целом разнообразны, их состав пластичен и колеблется под влиянием гормонов, питания, иммунных реакций, сексуального поведения, личной гигиены и так далее. Но в любом случае микроорганизмы находятся в эволюционно сложившихся взаимоотношениях с макроорганизмом, которые опосредуются через три основных вектора: комменсализм, мутуализм и паразитизм.

Микробиота / микробиом кожи мужских половых органов в норме также зависят от конкретной анатомической области изучения, так как каждый участок находится в микробиологической связи с близлежащими биотопами — промежность, паховая область. В частности, в паховой области, зоне с повышенной влажностью, доминируют грамотрицательные бактерии (*Betaproteobacteria*, *Flavobacteriales*, *Gammaproteobacteria*), коринеформные бактерии, различные виды коагулазо-отрицательных стафилококков (КОС) и *S. aureus* [21]. Кожа полового члена также неоднородна по уровню влажности, содержанию кислорода, секреции кожного сала, что создаёт своеобразные условия для роста и размножения отдельных таксонов микробиоты [22]. Обнаружено, что у подростков корональная борозда содержит разные бактериальные сообщества, в ней доминируют *Corynebacterium* и *Staphylococcus* [22]. Авторы исследования указывают, что в течение трёхмесячного наблюдения микробиота венечной борозды является относительно стабильной по количественному и качественному составу.

У сексуально активных здоровых мужчин микробиота / микробиом кожи полового члена могут быть связаны с вагинальным микробиомом здоровой партнёрши [22, 23]. После незащищённого полового контакта в микробиоте полового члена увеличивается частота обнаружения и коли-

чество лактобацилл [24], данные микроорганизмы верифицируются в этом биотопе и вне полового контакта [25], но с меньшей частотой и в меньшем количестве.

Н. Onywera et al. (2020) исследовали микробиоту кожи полового члена 238 сексуально активных мужчин и провели её кластерный анализ, по результатам которого было обнаружено 650 родов микроорганизмов. *Corynebacterium* оказался наиболее распространённым родом, кроме того, их содержание в микробиоте корональной борозды у обрезанных мужчин было выше, чем у необрезанных. Все обнаруженные сообщества бактерий полового члена авторы разделили на шесть групп: 1 — с преобладанием *Corynebacterium* над другими микроорганизмами; 6 — с преобладанием *Lactobacillus*; 2 – 5 — с более низким относительным содержанием *Corynebacterium* или *Lactobacillus*, чем в группах 1 и 6 соответственно, но с верификацией преобладающих в каждой группе: неклассифицированных (нк) *Clostridiales*, *Porphyromonas* (2 группа), *Gardnerella* (3 группа), *Chryseobacterium*, *Actinobacter* (4 группа), *Prevotella*, нк *Clostridiales*, *Porphyromonas* (5 группа) и так далее. Таким образом, в обследуемой когорте мужчин на коже полового члена доминируют *Corynebacteriaceae* (49,71%), реже регистрируют *Prevotellaceae* (5,58%), нк *Clostridiales* (5,21%), *Porphyromonadaceae* (4,47%), *Staphylococcaceae* (3,61%), *Bifidobacteriaceae* (4,49%), *Lactobacillaceae* (3,92%), *Veillonellaceae* (3,06%), *Moraxellaceae* (3,02%), *Flavobacteriaceae* (2,58%), *Clostridiales Incertae Sedis XI* (2,14%), *Micrococcaceae* (1,44%). Минорными таксонами данного биотопа (частота обнаружения < 1%) являются *Leptotrichiaceae*, *Brevibacteriaceae*, *Intrasporangiaceae*, *Aerococcaceae*, нк *Actinomycetales*, *Ruminococcaceae*, *Rhodobacteraceae*, *Coriobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Dermabacteraceae*, *Xanthomonadaceae*, *Lachnospiraceae*, *Microbacteriaceae*, *Fusobacteriaceae*, *Campylobacteraceae*, *Propionibacteriaceae*, *Comamonadaceae*, *Pseudomonadaceae*, нк *Bacteroidales*, *Dietziaceae*, нк *Proteobacteria*, *Neisseriaceae*, *Actinomycetaceae*, *Alcaligenaceae*, *Caulobacteraceae*, нк *Bacteroidetes*, *Enterobacteriaceae* и другие [22].

Полученные данные отчасти коррелируют с результатами исследования S.D. Mehta et al. (2020). Коллективом

авторов детально описаны основные представители головки / корональной борозды полового члена и меатуса (наружного отверстия уретры), у 54 здоровых сексуально активных мужчин. В первом случае доминировали *Corynebacterium* (100%), *Staphylococcus*, *Anaerococcus* (по 96%), *Finegoldia* (94%), *Peptoniphilus* (85%), *Streptococcus* (80%), *Eremococcus* (76%), *Ezakiella* (67%), *Porphyromonas* (56%). Менее чем в 50% случаев в данном локусе регистрировали *Prevotella timonensis*, *Gardnerella vaginalis*, *Veillonella*, *Prevotella corporis*, *Corynebacteriaceae*, *Lactobacillus iners*, *Sneathia sanguinegens*, *Acinetobacter*, *Dialister*, *Prevotella buccalis*, *Facklamia*. В зоне меатуса доминировали *Corynebacterium* (99%), *Finegoldia* (99%), *Anaerococcus* (98%), *Peptoniphilus* (92%), *Staphylococcus* (91%), *Streptococcus* (81%), *Ezakiella* (69%), *Porphyromonas* (67%), *Ureaplasma* (64%), *Lactobacillus iners* (58%), *Veillonella* (55%), *Prevotella timonensis* (53%), *Ralstonia* (51%). Соответственно, менее чем в 50% случаев в изучаемом локусе регистрировали *Sneathia sanguinegens*, *Gardnerella vaginalis*, *Granulicatella*, *Prevotella amnii*, *Hydrothalea*, *Mesorhizobium*, *Escherichia* [26]. Следует отметить, что в обеих работах нет данных о наличии или отсутствии обрезания у исследуемых мужчин. Вместе с тем имеется ряд исследований здоровых мужчин с обрезанием и без такового. Как оказалось, существенное влияние на бактериальное разнообразие кожи полового члена оказывает обрезание [27]. D.E. Nelson et al. (2012) сравнили микробиом корональной борозды шести необрезанных и двенадцати обрезанных подростков в возрасте от 14 до 17 лет [28]. В сравниваемых группах корональная борозда содержала высокую долю родов *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Anaerococcus*. Реже регистрировали *Peptoniphilus*, *Prevotella*, *Finegoldia* и *Porphyromonas*. Некоторые таксоны (*Prevotella*, *Porphyromonas*) были более распространены у необрезанных мужчин.

L.B. Price et al. (2010) охарактеризовали микробиом корональной борозды до и после обрезания двенадцати ВИЧ-отрицательных участников в возрасте 15 – 49 лет. Авторы приходят к выводу, что микробиом корональной борозды до обрезания был более разнообразен, чем после обрезания, и в целом сопоставим с основными представителями микробио-

ты влагалища. Наиболее распространёнными родами в корональной борозде до обрезания были *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Finegoldia* и *Prevotella*. После обрезания — *Staphylococcus* и *Corynebacterium*. Таким образом, микробиота кожи полового члена различна у здоровых мужчин с обрезанием и без такового [29].

Микробиом кожи мужских половых органов и бактериальный вагиноз. Бактериальный вагиноз (БВ) — это невоспалительный синдром, характеризующийся дисбиозом вагинальной микробиоты, выраженный в снижении количества лактобактерий (вплоть до их полного исчезновения) и увеличении количества облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов [30]. Его распространённость высока и, по данным L.A. Vodstrcil et al. (2020), 1 из 3 женщин в мире в течение жизни сталкивается с этой проблемой, а у 1 из 2 женщин в течение 6 месяцев после завершения лечения происходит рецидив [31]. Ключевыми признаками БВ являются повышенный pH и значительное разнообразие микробиоты / микробиома с низким содержанием *Lactobacillus spp.* И высоким — анаэробов (*Mobiluncus*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Prevotella*) [23, 32, 33].

По данным H. Onywere et al. (2020), у сексуально активных здоровых мужчин на фоне снижения частоты обнаружения в микробиоте полового члена *Corynebacterium* начинают преобладать бактерии, ассоциированные с БВ (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Gardnerella*, *Dialister*, *Finegoldia*, *Mobiluncus* и *Mollicutes*) [22].

Исследования S.D. Mehta et al. (2020) показали, что микробиом полового члена отчасти отражает вагинальный микробиом половых партнёров, более того, он может способствовать его изменению [26]. Аналогичный анализ был проведён С.М. Liu et al. (2015), по результатам которого были выявлены корреляционные взаимоотношения между микроорганизмами полового члена и вагинальным микробиомом партнёра. Авторы подчеркнули способность вагинальных комменсальных лактобацилл ингибировать БВ-ассоциированные бактерии [23]. S.D. Mehta et al. (2020) подчёркивают, что меатус, головка и корональная борозда являются резервуарами для БВ-ассоциированных бактерий как для обрезанных, так и для необрезанных мужчин.

Учитывая, что микробиом полового члена относительно стабилен во времени по качественному и количественному составу, наличие в нем бактерий, ассоциированных с БВ, с высокой точностью прогнозирует заболеваемость БВ у здоровых женщин-партнёров в течение 6 – 12 месяцев [26].

Обмен бактериальными таксонами при половом контакте доказывают исследования, по результатам которых половой акт между мужчиной и партнёршей, страдающей БВ, оказывает гомогенизирующее влияние на генитальную микробиоту пары, увеличивая в коже полового члена содержание микроорганизмов, ассоциированных с БВ [32]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что носительство соответствующих микроорганизмов у мужчин может способствовать рецидивам БВ после лечения лишь одного из пары и может быть причиной возникновения инфекции БВ у ранее не подвергавшихся лечению женщин [32]. Соответственно, имеет место предположение о том, что коррекция микробиома полового члена может снизить частоту БВ у половых партнёров [26].

Данные о мужской «переноске» БВ-ассоциированных микроорганизмов свидетельствуют о том, что партнёры-мужчины могут инфицировать женщин БВ-ассоциированными бактериями. А учитывая, что вклад мужского микробиома в риск развития бактериального вагиноза накапливается с течением времени [26], это коренным образом влияет на эффективность подходов к лечению, направленных на сегодняшний день исключительно на женщин, что приводит к неприемлемо высоким показателям рецидива БВ [31, 32]. Более того, рядом исследователей доказан положительный эффект в виде более низкого числа рецидивов БВ в течение 12 недель от комбинированного перорального и местного лечения антибиотиками в парах (женщины получали пероральный метронидазол или интравагинальный клиндамицин, а их партнёры-мужчины — пероральный метронидазол в дозе 400 мг и 2% клиндамициновый крем, наносимый местно на кожу полового члена 2 раза в день в течение 7 дней) [34].

Тем не менее, остаётся открытым вопрос о целесообразности лечения антибиотиками мужчин-партнёров женщин с БВ при отсутствии у первых ухудшения состояния здоровья и качества жизни.

Влияние вируса папилломы человека (ВПЧ) на микробиоту / микробиом кожи полового члена. Качественные и количественные изменения в микробных паттернах кожи полового члена могут создавать предпосылки для развития папилломавирусной инфекции и ВИЧ [22, 35 – 38]. При исследовании микробиома влагалища было установлено, что определённые бактериальные таксоны (*Sneathia*, *Prevotella*, *Dialister* и *Peptoniphilus*), ассоциированные с БВ, являются маркерами не только манифестации ВПЧ, но и HR-ВПЧ (high risk ВПЧ). Абсолютно логично предположить, что имеющийся БВ у партнёрши при постоянных половых контактах изменяет и симбионтную микробиоту полового члена у мужчины. У последних отмечена обратная корреляционная связь между наличием *Corynebacterium* и БВ ассоциированных микроорганизмов [22]. Можно предположить, что у мужчины *Corynebacterium* в данном биотопе выполняют ряд важных функций, в частности антагонистических по аналогии с *Lactobacillus* во влагалище. Подтверждением данного предположения является тот факт, что у чернокожих южноафриканских мужчин с минорным содержанием *Corynebacterium* на половом члене преобладают БВ-ассоциированные бактерии и в данной когорте мужчин наблюдается высокий риск распространения HR-ВПЧ [22].

Кроме того, мужчины, инфицированные ВИЧ, имеют значительно более высокую распространённость и персистенцию высокоонкогенных вариантов ВПЧ [22, 39, 40]. Однако обрезание снижает риск развития ВПЧ и ВИЧ-инфекций, причём у обрезанных мужчин в микробиоте полового члена преобладают *Corynebacterium* [22, 41, 42].

Связь кожной микробиоты / микробиома полового члена и ВИЧ. Учитывая, что работ, посвящённых микробиому кожи половых органов у мужчин с ВИЧ-инфекцией, критически мало, некоторые исследователи всё же выявили определённые различия микробиома у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных людей [22]. В частности, по результатам анализа Н. Onywere et al. (2020), *Staphylococcus*, *Faecalibacterium*, *Strenotrophomonas*, *Jonquetella*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Pseudochrobactrum* и *Lamia* преобладали на теле, головке и крайней плоти полового члена у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а *Propionibacterium*, *Nosocomiicoccus*,

Actinobacteria, *Actinomycetales* доминировали у ВИЧ-негативных мужчин. Однако явных различий в составе наиболее распространенных бактерий микробиома кожи полового члена (*Corynebacteriaceae*, *Prevotellaceae* и нк *Clostridiales*) не было выявлено [22].

В ряде работ обсуждалось влияние обрезания на риск приобретения ВИЧ [22, 43, 44]. Как было отмечено выше, у необрезанных мужчин содержание анаэробных микроорганизмов (*Prevotella*, *Dialister*, *Mobiluncus*, *Fingoldia* и *Peptostreptococcus* и другие [43]) в микробиоме полового члена значительно выше, чем у обрезанных, из-за бескислородной микросреды, поддерживающей их оптимальный уровень жизнедеятельности. Данные изменения в микробиоте / микробиоме могут играть важную роль в модуляции риска заражения ВИЧ. Воспаление, вызванное микроорганизмами, приводит к активации клеток-мишеней ВИЧ и повышению восприимчивости к заболеванию [45]. Доминирующими клетками-мишенями ВИЧ в коже полового члена являются два типа дендритных клеток: клетки Langerhans с мембранным белком-рецептором лангерином и дендритные клетки с белком-рецептором DC-SIGN [29, 46 – 47]. Следовательно, снижение числа этих анаэробных бактерий после обрезания способно уменьшить количество активированных клеток Langerhans на коже половых органов и, вероятно, риск заражения ВИЧ у обрезанных мужчин [29]. Таким образом, анаэробный дисбаланс микробиоты полового члена может быть трансмиссивным фактором риска заражения ВИЧ половым путём, так как анаэробные таксоны микроорганизмов связаны с повышенной выработкой иммунных факторов, стимулирующих миграцию клеток-мишеней ВИЧ в крайнюю плоть [43]. У женщин подобный дисбактериоз может быть также связан с БВ [43, 48]. На мысль о связи ВИЧ и БВ наводят также исследования E.L. Plummer et al. (2021) и J.L. Prodger et al. (2021). Авторы отмечают, что среди некоторых видов бактерий, присутствующих в микробиоте крайней плоти полового члена и связанных с повышенным риском заражения ВИЧ у мужчин (*Prevotella*, *Dialister* и *Peptostreptococcus*), есть штаммы, ассоциированные с БВ (*Prevotella bivia*, *P. disiens*) [34, 49]. В таком случае коррекция микробиоты / микробиома половых органов может потенциально снизить вероятность зара-

жения ВИЧ как у мужчин, так и у женщин.

Таким образом, дисбиотические нарушения микробиоты полового члена у мужчин могут создавать благоприятный фон для инфицирования ВИЧ. Однако эти вопросы практически не изучены.

Грибы и вызываемые ими заболевания кожи полового члена. Знание не только бактериального, но и грибкового разнообразия микробиоты кожи полового члена имеет важное клиническое значение, в том числе для эффективного мониторинга числа инфекционных заболеваний. Стоит обратить внимание на очень скудный объём имеющихся статей в научных базах данных (на момент поиска была только одна, удовлетворяющая заданной теме), что указывает на важность прицельных исследований в этой области.

В работе H.D. Bentubo et al. (2015) были идентифицированы дрожжеподобные грибы, входящие в состав микробиоты кожи полового члена. В исследуемой когорте регистрировали сопутствующие заболевания: гипертонию, диабет, СПИД, также имела место трансплантация почки [50]. Столь разнотипный коморбидный фон пациентов не позволил выявить какие-либо корреляции между нозологической формой заболевания и паттерном грибковой микробиоты.

Таксономическая характеристика дрожжей в этом исследовании была представлена *Candida*, *Rhodotorula* и *Trichosporon*. Преобладающими видами *Candida* на коже полового члена пациентов были, в порядке убывания, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata* и *C. lusitanae*. В исследовании вдобавок были обнаружены *Rhodotorula mucilaginosa*, *Rhodotorula glutinis* и *Trichosporon inkin*, а также некоторые другие таксоны дрожжеподобных грибов. Стоит учитывать, что подавляющее большинство дрожжеподобных грибов (в частности, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Rhodotorula spp.* и *T. inkin*) относят к условно-патогенной микробиоте кожи, которая при определённых условиях, особенно у лиц с иммунодефицитным состоянием, может вызывать ряд заболеваний [50].

При анализе качественного и количественного спектра дрожжеподобных грибов в зависимости от возраста, авторами было установлено, что у пациентов 40 – 63 лет были увеличены количественные характеристики, а у пациентов 64 – 87 лет наблю-

далось расширение видового паттерна [50].

Необходимо отметить, что разнообразие определённых грибов, в частности, *Candida albicans*, вносит вклад в развитие такого заболевания, как баланопостит [51].

Профиль кожного микробиома у пациентов с баланопоститом. Баланопостит — воспалительное заболевание мужских половых органов, поражающее в основном необрезанных мужчин.

M. Li et al. (2021) было проведено сравнение микробного состава головки полового члена при баланопостите (пациенты с открытой грибковой инфекцией были исключены из исследования) и у здоровых мужчин. В обеих группах доминировали следующие филумы микроорганизмов: *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. В структуре родов в группах преобладали *Finnegoldia*, *Stenotrophomonas*, *Lactobacillus*, нк *Corynebacteriaceae*, нк *Prevotellaceae*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Ezakiella*, *Dialister* и *Staphylococcus* [51]. Несмотря на ряд тождественных таксонов, верифицированных в обеих группах в исследуемом биотопе, авторы обнаружили различия. При баланопостите регистрируется повышенная частота обнаружения *Staphylococcus warneri* и *Prevotella bivia*. Первый микроорганизм относится к группе КОС и способен к адгезии и инвазии в эпителиальные клетки с образованием биопленки с дальнейшим разрушением клетки токсинами [51, 52]. Второй микроорганизм — классический представитель неклостридиальных анаэробов, в частности причастный к манифестации БВ, так как изменяет барьерные свойства эпителиальных клеток во влагалище [51, 53]. Несмотря на то, что роль данных микроорганизмов при баланопостите остаётся неизученной, некоторые авторы [51, 54] считают оправданным применение как антибактериальных, так и пробиотических препаратов для коррекции выявленных нарушений.

Обсуждение

Итак, микробиота кожи полового члена как в норме, так и при различных заболеваниях остаётся малоизученным разделом микробиологии и урологии. Данные об обсеменённости этого биотопа содержатся в очень ограниченном количестве научных статей. Анализ имеющейся на сегодняшний день литературы показал следующие результаты.

Наиболее распространёнными таксонами в данном биотопе в норме являются *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Clostridiales*, *Porphyromonas*, *Staphylococcus*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [22]. Одним из факторов, влияющих на микробиоту / микробиом кожи мужских половых органов, является бактериальный дисбаланс влагалища женщины-партнёра. Ряд авторов подтверждает обмен БВ-ассоциированными бактериями, включая *Mobiluncus*, *Dialister*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Megasphaera* и другие, во время полового акта [23, 26, 34]. Полученные данные и будущие исследования могут сформировать новый подход к профилактике и лечению бактериального вагиноза.

С микробиологической точки зрения, неповреждённая крайняя плоть может поддерживать выживание генитальных микробов, связанных с увеличением воспаления крайней плоти и активацией клеток Langerhans, поэтому обрезание существенно снижает распространённость анаэробных бактерий из-за устранения бескислородных субпрепуциальных микросред [29]. А именно анаэробы, как, например, *Clostridiales* и *Prevotellaceae* [29, 41, 51], нередко у необрезанных мужчин участвуют в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний (таких как баланопостит, уретрит и так далее [55]). Обрезание влияет не только на бактериальную, но и на вирусную составляющую микробиома. Обилие анаэробов полового члена непосредственно коррелирует с риском заражения ВИЧ, поэтому мужское обрезание существенно снижает риск инфицирования ВИЧ [29, 43]. Риск развития ВПЧ-инфекции также снижается после мужского обрезания, что объясняется преобладанием коринебактерий в микробиоте полового члена после обрезания [29, 41]. Данная информация может способствовать разработке новых стратегий профилактики и терапии инфекций, передающихся половым путём.

Микробиота кожи полового члена представляет особый интерес в контексте изучения её влияния на послеоперационные осложнения при уретропластике с использованием кожного лоскута и трансплантата. Несмотря на высокий процент успешного исхода подобных операций [56, 57, 58], всё же имеются случаи послеоперационных осложнений с развитием фистулы, свища, дивертикула, стриктуры уретры, некроза

кожи полового члена, уросепсиса [56, 59]. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что необходимо детальное изучение микробиоты трансплантатов и кожного лоскута, а также микробиоты при сформировавшихся инфекционно-воспалительных осложнениях, чтобы ответить на ряд вопросов. Микроорганизмы, вызвавшие осложнения, тождественны микроорганизмам, первоначально верифицированным в трансплантате и кожном лоскуте? Если «да», то изменяются ли их количественные характеристики и биологические свойства? Если «нет», то какими таксонами замещаются представители симбионтной микробиоты кожного лоскута и трансплантата? Вышеперечисленными вопросами, бесспорно, не ограничивается интерес настоящего обзора, однако данные мировой литературы в этом направлении исследований на сегодняшний день отсутствуют.

Кроме всего вышесказанного, можно выявить некоторые ограничения имеющейся на сегодняшний день литературы. Во-первых, зачастую отсутствует информация об этнической принадлежности участников исследования. Из восьми анализируемых статей только четыре указывали на этническую принадлежность участников: чернокожие южноафриканцы, афроамериканцы, кенийцы, и одно исследование включало представителей нескольких этнических групп: европеоиды, африканцы, азиаты и представители смешанной расы. Во-вторых, отсутствие стандартизированного метода отбора проб, а также разные анатомические области взятия материала для исследований препятствуют прямому сопоставлению научных статей. Необходимы дальнейшие исследования, сравнивающие эффективность секвенирования различных гипервариабельных областей 16S РНК для

более точного определения наборов и комбинаций праймеров для анатомически отдельных частей мужских половых органов.

Заключение

Данный систематический обзор представляет собой отчет о составе микробных сообществ в различных анатомических частях относительно здоровой и больной кожи полового члена. Микробы, населяющие данную экологическую нишу, образуют сложную систему межвидового обобщенного метаболизма, являются как барьером на пути экзогенной инфекции, так и одной из причин развития заболеваний. После анализа имеющейся на сегодняшний день литературы мы пришли к выводу о недостаточной изученности микробиоты / микробиома данного локуса. Перед будущими исследователями стоит эксплицитная необходимость установления, систематизации, структурирования единой методологии сбора, обработки и интерпретации полученных данных в контексте этнической принадлежности, возраста, количества исследуемых, стандартизации взятия материала на исследование и так далее во избежание искажения результатов.

Будущие исследования, детализирующие представления о микробиоте / микробиоме кожи мужских половых органов в норме и при различной патологии, крайне необходимы при рассмотрении вопросов эндогенного и экзогенного путей инфицирования данного биотопа.

Таким образом, необходим целостный и интегрированный подход для получения качественных результатов изучения такой важной и перспективной проблемы, как микробиота / микробиом кожи мужских половых органов.

Список литературы | References

1. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-155. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.157
2. Flowers L, Grice EA. The Skin Microbiota: Balancing Risk and Reward. *Cell Host Microbe.* 2020;28(2):190-200. DOI: 10.1016/j.chom.2020.06.017
3. Pistone D, Meroni G, Panelli S, D'Auria E, Acunzo M, Pasala AR, Zuccotti GV, Bandi C, Drago L. A Journey on the Skin Microbiome: Pitfalls and Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9846. DOI: 10.3390/ijms22189846
4. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature.* 2019;569(7758):641-648. DOI: 10.1038/s41586-019-1238-8
5. Boxberger M, Cenizo V, Cassir N, La Scola B. Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. *Microbiome.* 2021;9(1):125. DOI: 10.1186/s40168-021-01062-5
6. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC; NISC Comparative Sequencing Program; Bouffard GG, Blakesley RW, Murray PR, Green ED, Turner ML, Segre JA.

- Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009;324(5931):1190-2.
DOI: 10.1126/science.1171700
7. Ueberoi A, Bartow-McKenney C, Zheng Q, Flowers L, Campbell A, Knight SAB, Chan N, Wei M, Lovins V, Bugayev J, Horwinski J, Bradley C, Meyer J, Crumrine D, Sutter CH, Elias P, Mauldin E, Sutter TR, Grice EA. Commensal microbiota regulates skin barrier function and repair via signaling through the aryl hydrocarbon receptor. *Cell Host Microbe*. 2021;29(8):1235-1248.e8.
DOI: 10.1016/j.chom.2021.05.011
 8. Zheng Y, Hunt RL, Villaruz AE, Fisher EL, Liu R, Liu Q, Cheung GYC, Li M, Otto M. Commensal *Staphylococcus epidermidis* contributes to skin barrier homeostasis by generating protective ceramides. *Cell Host Microbe*. 2022;30(3):301-313.e9.
DOI: 10.1016/j.chom.2022.01.004
 9. Nakamura K, O'Neill AM, Williams MR, Cau L, Nakatsuji T, Horswill AR, Gallo RL. Short chain fatty acids produced by *Cutibacterium acnes* inhibit biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis*. *Sci Rep*. 2020;10(1):21237.
DOI: 10.1038/s41598-020-77790-9
 10. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ, Salcedo R, Kastenmuller W, Deming C, Quinones M, Koo L, Conlan S, Spencer S, Hall JA, Dzutsev A, Kong H, Campbell DJ, Trinchieri G, Segre JA, Belkaid Y. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science*. 2012;337(6098):1115-9.
DOI: 10.1126/science.1225152
 11. Chehoud C, Rafail S, Tyldsley AS, Seykora JT, Lambris JD, Grice EA. Complement modulates the cutaneous microbiome and inflammatory milieu. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(37):15061-6.
DOI: 10.1073/pnas.1307855110
 12. Braff MH, Zaiou M, Fierer J, Nizet V, Gallo RL. Keratinocyte production of cathelicidin provides direct activity against bacterial skin pathogens. *Infect Immun*. 2005;73(10):6771-81.
DOI: 10.1128/IAI.73.10.6771-6781.2005
 13. De Pessemer B, Grine L, Debaere M, Maes A, Paetzold B, Callewaert C. Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms*. 2021;9(2):353.
DOI: 10.3390/microorganisms9020353
 14. Dreno B, Martin R, Moyal D, Henley JB, Khammari A, Seité S. Skin microbiome and acne vulgaris: *Staphylococcus*, a new actor in acne. *Exp Dermatol*. 2017;26(9):798-803.
DOI: 10.1111/exd.13296
 15. Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(4):354-362.
DOI: 10.4168/aaair.2018.10.4.354
 16. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, Luger T, Irvine AD. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):26-35. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1660.
DOI: 10.1016/j.jaci.2018.11.015.
 17. Thomas CL, Fernández-Peñas P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. *Australas J Dermatol*. 2017;58(1):18-24.
DOI: 10.1111/ajd.12435
 18. Thio HB. The Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Skin Perspective. *J Rheumatol Suppl*. 2018;94:30-31.
DOI: 10.3899/jrheum.180133
 19. Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):1025-32.
DOI: 10.1016/j.jaad.2013.08.006
 20. Wang R, Farhat M, Na J, Li R, Wu Y. Bacterial and fungal microbiome characterization in patients with rosacea and healthy controls. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):1112-1114.
DOI: 10.1111/bjd.19315
 21. Воробьева Н.Е., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота кожи женщин репродуктивного возраста в норме и при андрогензависимых дерматозах. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(2):7-16.
Vorobyova N.E., Shipitsyna E.V., Savicheva A.M. Skin microbiota in women of reproductive age in norm and androgen-dependent dermatoses. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2019;68(2):7-16. (In Russian).
DOI: 10.17816/JOWD6827-16
 22. Onywere H, Williamson AL, Cozzuto L, Bonnin S, Mbulawa ZZA, Coetzee D, Ponomarenko J, Meiring TL. The penile microbiota of Black South African men: relationship with human papillomavirus and HIV infection. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):78.
DOI: 10.1186/s12866-020-01759-x
 23. Liu CM, Hungate BA, Tobian AA, Ravel J, Prodger JL, Serwadda D, Kigozi G, Galiwango RM, Nalugoda F, Keim P, Wawer MJ, Price LB, Gray RH. Penile Microbiota and Female Partner Bacterial Vaginosis in Rakai, Uganda. *mBio*. 2015;6(3):e00589.
DOI: 10.1128/mBio.00589-15
 24. Carda-Diéguez M, Cárdenas N, Aparicio M, Beltrán D, Rodríguez JM, Mira A. Variations in Vaginal, Penile, and Oral Microbiota After Sexual Intercourse: A Case Report. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:178. Erratum in: *Front Med (Lausanne)*. 2020;6:294.
DOI: 10.3389/fmed.2019.00178
 25. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-7.
DOI: 10.1073/pnas.1002611107
 26. Mehta SD, Zhao D, Green SJ, Agingu W, Otieno F, Bhaumik R, Bhaumik D, Bailey RC. The Microbiome Composition of a Man's Penis Predicts Incident Bacterial Vaginosis in His Female Sex Partner With High Accuracy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:433.
DOI: 10.3389/fcimb.2020.00433
 27. Gonçalves MFM, Fernandes ÂR, Rodrigues AG, Lisboa C. Microbiome in Male Genital Mucosa (Prepuce, Glans, and Coronal Sulcus): A Systematic Review. *Microorganisms*. 2022;10(12):2312.
DOI: 10.3390/microorganisms10122312
 28. Nelson DE, Dong Q, Van der Pol B, Toh E, Fan B, Katz BP, Mi D, Rong R, Weinstock GM, Sodergren E, Fortenberry JD. Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS One*. 2012;7(5):e36298.
DOI: 10.1371/journal.pone.0036298
 29. Price LB, Liu CM, Johnson KE, Aziz M, Lau MK, Bowers J, Ravel J, Keim PS, Serwadda D, Wawer MJ, Gray RH. The effects of circumcision on the penis microbiome. *PLoS One*. 2010;5(1):e8422.
DOI: 10.1371/journal.pone.0008422
 30. Клинические рекомендации – Бактериальный вагиноз – 2022– 2023–2024. Утверждены Минздравом РФ; 2022. Clinical recommendations – Bacterial vaginosis – 2022–

- 2023-2024. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. (In Russian).
31. Vodstrcil LA, Plummer EL, Doyle M, Fairley CK, McGuinness C, Bateson D, Hocking JS, Law MG, Petoumenos K, Donovan B, Chow EPF, Bradshaw CS; StepUp RCT Team. Treating male partners of women with bacterial vaginosis (StepUp): a protocol for a randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness of male partner treatment for reducing the risk of BV recurrence. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):834. DOI: 10.1186/s12879-020-05563-w
32. Zozaya M, Ferris MJ, Siren JD, Lillis R, Myers L, Nsuami MJ, Eren AM, Brown J, Taylor CM, Martin DH. Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis. *Microbiome*. 2016;4:16. DOI: 10.1186/s40168-016-0161-6
33. Савичева А.М., Шипицына Е.В. Микробиота влагалища при бактериальном вагинозе. Аспекты диагностики и терапии. Медицинский совет. 2014;(9):90-95. Savicheva A.M., Shipitsyna E.V. Vaginal microbiota in bacterial vaginosis. Aspects of diagnosis and therapy. *Medical council*. 2014;(9):90-95. (In Russian). eLIBRARY ID: 22411054; EDN: SWKYMD
34. Plummer EL, Vodstrcil LA, Doyle M, Danielewski JA, Murray GL, Fehler G, Fairley CK, Bulach DM, Garland SM, Chow EPF, Hocking JS, Bradshaw CS. A Prospective, Open-Label Pilot Study of Concurrent Male Partner Treatment for Bacterial Vaginosis. *mBio*. 2021;12(5):e0232321. DOI: 10.1128/mBio.02323-21
35. Dareng EO, Ma B, Famooto AO, Adebamowo SN, Offiong RA, Olaniyan O, Dakum PS, Wheeler CM, Fadrosch D, Yang H, Gajer P, Brotman RM, Ravel J, Adebamowo CA. Prevalent high-risk HPV infection and vaginal microbiota in Nigerian women. *Epidemiol Infect*. 2016;144(1):123-37. DOI: 10.1017/S0950268815000965
36. Lee JE, Lee S, Lee H, Song YM, Lee K, Han MJ, Sung J, Ko G. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLoS One*. 2013;8(5):e63514. DOI: 10.1371/journal.pone.0063514
37. Di Paola M, Sani C, Clemente AM, Iossa A, Perissi E, Castonovo G, Tanturli M, Rivero D, Cozzolino F, Cavalieri D, Carozzi F, De Filippo C, Torcia MG. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. *Sci Rep*. 2017;7(1):10200. DOI: 10.1038/s41598-017-09842-6
38. Onywere H, Williamson AL, Mbulawa ZZA, Coetzee D, Meiring TL. The cervical microbiota in reproductive-age South African women with and without human papillomavirus infection. *Papillomavirus Res*. 2019;7:154-163. DOI: 10.1016/j.pvr.2019.04.006
39. Mbulawa ZZ, Coetzee D, Marais DJ, Kamupira M, Zwane E, Allan B, Constant D, Moodley JR, Hoffman M, Williamson AL. Genital human papillomavirus prevalence and human papillomavirus concordance in heterosexual couples are positively associated with human immunodeficiency virus coinfection. *J Infect Dis*. 2009;199(10):1514-24. DOI: 10.1086/598220
40. Mbulawa ZZ, Marais DJ, Johnson LF, Coetzee D, Williamson AL. Impact of human immunodeficiency virus on the natural history of human papillomavirus genital infection in South African men and women. *J Infect Dis*. 2012;206(1):15-27. DOI: 10.1093/infdis/jis299
41. Liu CM, Hungate BA, Tobian AA, Serwadda D, Ravel J, Lester R, Kigozi G, Aziz M, Galiwango RM, Nalugoda F, Contente-Cuomo TL, Wawer MJ, Keim P, Gray RH, Price LB. Male circumcision significantly reduces prevalence and load of genital anaerobic bacteria. *mBio*. 2013;4(2):e00076. DOI: 10.1128/mBio.00076-13
42. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med*. 2005 Nov;2(11):e298. Erratum in: *PLoS Med*. 2006;3(5):e298. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020298
43. Liu CM, Prodger JL, Tobian AAR, Abraham AG, Kigozi G, Hungate BA, Aziz M, Nalugoda F, Sariya S, Serwadda D, Kaul R, Gray RH, Price LB. Penile Anaerobic Dysbiosis as a Risk Factor for HIV Infection. *mBio*. 2017;8(4):e00996-17. DOI: 10.1128/mBio.00996-17
44. Anderson D, Politch JA, Pudney J. HIV infection and immune defense of the penis. *Am J Reprod Immunol*. 2011;65(3):220-9. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00941.x
45. de Jong MA, Geijtenbeek TB. Human immunodeficiency virus-1 acquisition in genital mucosa: Langerhans cells as key-players. *J Intern Med*. 2009;265(1):18-28. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.02046.x
46. Donovan BA, Landay AL, Moses S, Agot K, Ndinya-Achola JO, Nyagaya EA, MacLean I, Bailey RC. HIV-1 target cells in foreskins of African men with varying histories of sexually transmitted infections. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(3):386-91. PMID: 16613341.
47. de Witte L, Nabatov A, Geijtenbeek TB. Distinct roles for DC-SIGN+-dendritic cells and Langerhans cells in HIV-1 transmission. *Trends Mol Med*. 2008;14(1):12-9. DOI: 10.1016/j.molmed.2007.11.001
48. Gosmann C, Anahtar MN, Handley SA, Farcasanu M, Abu-Ali G, Bowman BA, Padavattan N, Desai C, Droit L, Moodley A, Dong M, Chen Y, Ismail N, Ndung'u T, Ghebremichael MS, Wesemann DR, Mitchell C, Dong KL, Huttenhower C, Walker BD, Virgin HW, Kwon DS. Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities Are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women. *Immunity*. 2017;46(1):29-37. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.12.013
49. Prodger JL, Abraham AG, Tobian AA, Park DE, Aziz M, Roach K, Gray RH, Buchanan L, Kigozi G, Galiwango RM, Ssekasanvu J, Nnamutete J, Kagaayi J, Kaul R, Liu CM. Penile bacteria associated with HIV seroconversion, inflammation, and immune cells. *JCI Insight*. 2021;6(8):e147363. DOI: 10.1172/jci.insight.147363
50. Bentubo HD, Mantovani A, Yamashita JT, Gambale W, Fischman O. Yeasts of the genital region of patients attending the dermatology service at Hospital São Paulo, Brazil. *Rev Iberoam Micol*. 2015;32(4):229-34. DOI: 10.1016/j.riam.2014.11.004
51. Li M, Mao JX, Jiang HH, Huang CM, Gao XH, Zhang L. Microbiome Profile in Patients with Adult Balanoposthitis: Relationship with Redundant Prepuce, Genital Mucosa Physical Barrier Status and Inflammation. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(5):adv00466. DOI: 10.2340/00015555-3833
52. Szczuka E, Krzysińska S, Kaznowski A. Clonality, virulence and the occurrence of genes encoding antibiotic resistance among *Staphylococcus warneri* isolates from bloodstream infections. *J Med Microbiol*. 2016;65(8):828-836. DOI: 10.1099/jmm.0.000287

53. Doerflinger SY, Throop AL, Herbst-Kralovetz MM. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner. *J Infect Dis*. 2014;209(12):1989-99. DOI: 10.1093/infdis/jiu004
54. Happel AU, Kullin B, Gamielien H, Wentzel N, Zauchenberger CZ, Jaspan HB, Dabee S, Barnabas SL, Jaumdally SZ, Dietrich J, Gray G, Bekker LG, Froissart R, Passmore JS. Exploring potential of vaginal *Lactobacillus* isolates from South African women for enhancing treatment for bacterial vaginosis. *PLoS Pathog*. 2020;16(6):e1008559. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008559
55. Plummer EL, Ratten LK, Vodstrcil LA, Murray GL, Danielewski JA, Fairley CK, Garland SM, Chow EPF, Bradshaw CS. The Urethral Microbiota of Men with and without Idiopathic Urethritis. *mBio*. 2022;13(5):e0221322. DOI: 10.1128/mbio.02213-22
56. Olajide AO, Salako AA, Aremu AA, Eziyi AK, Olajide FO, Banjo OO. Complications of transverse distal penile island flap: urethroplasty of complex anterior urethral stricture. *Urol J*. 2010;7(3):178-82. PMID: 20845294.
57. McAninch JW. Reconstruction of extensive urethral strictures: circular fasciocutaneous penile flap. *J Urol*. 1993;149(3):488-91. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36125-6
58. Santucci RA, Mario LA, McAninch JW. Anastomotic urethroplasty for bulbar urethral stricture: analysis of 168 patients. *J Urol*. 2002;167(4):1715-9. PMID: 11912394.
59. Wang CX, Zhang WP, Song HC. Complications of proximal hypospadias repair with transverse preputial island flap urethroplasty: a 15-year experience with long-term follow-up. *Asian J Androl*. 2019;21(3):300-303. DOI: 10.4103/aja.aja_115_18

Сведения об авторах

Юлия Лазаревна Набока — д-р мед. наук, профессор; заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-4808-7024>
nagu22@mail.ru

Елизавета Михайловна Котиева — студентка ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-5595-8799>
elizaveta.kotieva@mail.ru

Виолетта Михайловна Котиева — студентка ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Ростов-на-Дону, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-1783-1073>
kotieva.violetta@mail.ru

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

Information about the authors

Yulia L. Naboka — M.D., Dr.Sc.(Med), 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>
nagu22@mail.ru

Elizaveta M. Kotieva — Student, Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5595-8799>
elizaveta.kotieva@mail.ru

Violetta M. Kotieva — Student, Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1783-1073>
kotieva.violetta@mail.ru

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



Комплаентность к периодической катетеризации мочевого пузыря у пациентов после позвоночно-спинномозговой травмы

© Роман В. Салюков^{1,2}, Александра Н. Ригер³, Мария В. Фролова⁴,
Галина Е. Иванова^{2,5}

¹ Российский научный центр рентгенодиагностики [Москва, Россия]

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова [Москва, Россия]

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского [Москва, Россия]

⁴ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова [Москва, Россия]

⁵ Федеральный центр мозга и нейротехнологий [Москва, Россия]

Аннотация

Периодическая катетеризация (ПК) мочевого пузыря на протяжении многих лет была признана наиболее доступным методом симптоматической коррекции нарушения функции опорожнения мочевого пузыря. Однако не все пациенты оказываются привержены к длительному использованию метода ПК из-за возможных осложнений со стороны мочевыводящих путей, социальной и психологической дезадаптации. На основании многочисленных исследований было выявлено, что ПК катетерами с фиксированным гидрофильным покрытием значительно снижает риск развития инфекций мочевыводящих путей и травматического повреждения уретры, улучшает качество жизни и психологическое состояние пациентов с нарушением мочеиспускания после позвоночно-спинномозговой травмы. Усовершенствование качества медицинского изделия, техники его использования и персонализированный подход позволили снизить частоту нежелательных явлений и процент пациентов, отказавшихся от ПК. Таким образом ПК всё ещё остаётся наиболее предпочтительным методом дренирования мочевого пузыря при нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей. Также всё больше специалистов считают метод наиболее доступным и безопасным. Цель данного обзора — проанализировать преимущества и недостатки ПК мочевого пузыря у пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей.

Ключевые слова: периодическая катетеризация; интермиттирующая катетеризация мочевого пузыря; нейрогенный мочевой пузырь; нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей; дренирование мочевого пузыря; позвоночно-спинномозговая травма; инфекции мочевыводящих путей

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** Р.В. Салюков, М.В. Фролова, Г.Е. Иванова — анализ данных, определение критически важных разделов рукописи, научное редактирование; А.Н. Ригер — обзор литературы, перевод англоязычных источников литературы, анализ данных, написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Роман Вячеславович Салюков; salyukov2012@yandex.ru

Поступила в редакцию: 05.05.2023. **Принята к публикации:** 08.08.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Салюков Р.В., Ригер А.Н., Фролова М.В., Иванова Г.Е. COMPLAINTNESS TO PERIODIC CATHETERIZATION OF THE URINARY BLADDER IN PATIENTS AFTER SPINAL CORD INJURY. *Вестник урологии*. 2023;11(3):131-141. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-131-141.

Compliance of patients to clean intermittent self-catheterization after spinal cord injury

© Roman V. Salyukov^{1,2}, Alexandra N. Riger³, Maria V. Frolova⁴, Galina E. Ivanova^{2,5}

¹ Russian Scientific Centre of Roentgenology and Radiology [Moscow, Russian Federation]

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) [Moscow, Russian Federation]

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI") [Moscow, Russian Federation]

⁴ Lomonosov Moscow State University [Moscow, Russian Federation]

⁵ Federal Centre for Brain and Neurotechnology [Moscow, Russian Federation]

Abstract

Clean intermittent self-catheterisation (CISC) was for many years considered the most preferable method to drain the bladder in patients with lower urinary tract dysfunction. However, concerning long-term CISC, the adherence rate to the method was limited due to complications, psychological barriers, physical disabilities and social disadaptation. According to results of last studies hydrophilic catheters decrease the prevalence of recurrent urinary tract infections (UTIs) and urethral trauma. Thereby patients with voiding difficulties after spinal cord injury (SCI) could gain a better quality of life and acceptance of CISC. New coated catheters improved self-catheterisation techniques, personalised management, and better access to help and advice reduced the frequency of side effects. Furthermore, the percentage of unsatisfied patients who rejected the method fell. Consequently, CISC remains the most useable clean technique to drain the bladder regarding neuro-urological patients. Most of physicians have already admitted, that CISC seems to be a safe and easy-to-learn method. In this review we aimed to analyze all pros and cons of CISC relating to patients with lower urinary tract dysfunction after SCI.

Keywords: intermittent self-catheterization; intermittent catheterization; neurogenic bladder; neurogenic lower urinary tract dysfunction; bladder emptying, spinal cord injury; urinary tract infections

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** R.V. Salyukov, M.E. Frolova, G.E. Ivanova — analysis of data, control of critically important aspects of the article, approval of the manuscript for publication; A.N. Riger — literature review, translation of references in English into Russian, analysis of data, writing text of the article.

✉ **Corresponding author:** Roman V. Salyukov; salyukov2012@yandex.ru

Received: 05/05/2023. **Accepted:** 08/08/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Salyukov R.V., Riger A.N., Frolova M.V., Ivanova G.E. Compliance of patients to clean intermittent self-catheterization after spinal cord injury. *Urology Herald*. 2023;11(3):131-141. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-131-141.

Введение

Повреждение спинальных центров иннервации тазовых органов и проводящих путей спинного мозга (СМ) в результате позвоночно-спинномозговой травмы (ПСМТ) в подавляющем большинстве случаев сопровождается нарушением регуляции мочеиспускания [1]. В неврологии при ПСМТ традиционно выделяют центральный и периферический тип нарушения мочеиспускания. Нарушения по центральному типу развиваются в случае двустороннего супрасакрального поражения сегментов СМ и могут сопровождаться такими клиническими проявлениями, как недержание мочи, императивные позывы и задержка мочи вследствие дерузорно-сфинктерной диссинергии (ДСД). Поражения участков СМ ниже сакрального центра мочеиспускания относят к нарушениям функции опорожнения мочевого пузыря (МП) по периферическому типу, для которого характерно нарушение его сократительной способности с задержкой мочи [2]. Современная урологическая классификация основана на схожих принципах и описывает формы нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей (НДНМП) в зависимости от уровня поражения центральной нервной системы с учётом характера уродинамических нарушений. Согласно клиническим рекомендациям по НДНМП МЗ РФ,

выделяют надмостовые поражения с уродинамическими признаками гиперактивности детрузора (ГД), поражения на уровне СМ с уродинамическими признаками ГД и / или ДСД, поражения на уровне крестцового отдела / ниже крестцового отдела СМ с уродинамическими признаками гипоконтрактильности и / или аконтрактильности детрузора [3].

Нарушения функции опорожнения описываются при спинальной форме и при поражении ниже крестцового отдела СМ. В первом случае они связаны с ДСД, когда полноценному опорожнению МП препятствует высокий тонус наружного сфинктера уретры. Опасность такой формы нарушений мочеиспускания связана не только с хронической задержкой мочи, но также и с высоким детрузорным давлением, повышающим риск пузырно-мочеточникового рефлюкса. Жалобы как на затруднённое мочеиспускание, так и на его отсутствие при нарушении функции опорожнения значительно снижают качество жизни, отрицательно сказываются на моральном и физическом состоянии пациента [4]. Лечение ГД сопряжено со снижением эвакуаторной способности детрузора и формированием медикаментозно-обусловленной хронической задержки мочи, требующей применения вспомогательных методов опорожнения МП. При поражении СМ на уровне

крестцового отдела и ниже его хроническая задержка мочи обусловлена нарушением сократительной активности детрузора.

При выборе тактики ведения пациентов с нарушением функции опорожнения МП особое внимание уделяется симптоматической коррекции нарушений мочеиспускания [5]. Согласно рекомендациям Международного общества по проблемам недержания мочи (International Continence Society / ICS), на этапе консервативного лечения важно выбрать оптимальный метод опорожнения МП. По результатам многочисленных исследований, первое из которых представили L. Guttman и H. Frankel в 1966 году [6], периодическая катетеризация (ПК) была признана наиболее подходящим вариантом дренирования МП при хронической задержке мочи. На сегодняшний день она остаётся золотым стандартом симптоматического лечения нарушений мочеиспускания у пациентов с ПСМТ [7]. Однако у данного метода есть и недостатки, которые со временем снижают приверженность пациентов к этой процедуре [8]. Сложности при самостоятельном введении катетера, травмы, инфекций мочевыводящих путей (ИМП), психологические и физические барьеры чаще всего становятся причинами прерывания или отказа от метода ПК [9]. Усовершенствование техники, обучающие пособия, профилактика осложнений и психологическая поддержка позволят преодолеть барьеры перед длительным использованием данной методики [10]. Осознание пациентом преимуществ ПК является ключевым моментом в его адаптации к новым условиям.

Цель исследования. Проанализировать преимущества и недостатки ПК мочевого пузыря у пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей.

Алгоритм литературного поиска

В процессе написания настоящего обзора были изучены данные литературы о методе периодической катетеризации, видах уретральных катетеров и корректном обучении пациентов способам их применения. Поиск литературных источников проводили по различным сочетаниям ключевых слов «периодическая катетеризация», «интермиттирующая катетеризация мочевого пузыря», «нейрогенный мочевой пузырь», «нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей», «дренирование мочево-

го пузыря», «позвоночно-спинномозговая травма», «инфекция мочевых путей» в международных сетевых реферативных базах данных Pubmed, UpToDate, Embase и Cochrane Library. Всего за период с 1987 по 2023 годы было выявлено 102 источника (статей в рецензируемых периодических научных изданиях), удовлетворяющего условиям поиска. Из них для анализа были отобраны 54 источника преимущественно за период с 2010 по 2023 годы, не противоречащие данным последующих работ и удовлетворяющие критериям научной достоверности и полноты.

Технические аспекты ПК мочевого пузыря

У пациентов с ПСМТ восстановление нормального акта мочеиспускания имеет немаловажное значение как в остром, так и в последующих реабилитационных периодах. Многолетние наблюдения позволили установить, что ПК является несомненно наиболее предпочтительным вариантом опорожнения МП независимо от уровня и тяжести поражения СМ [11]. Хотя метод считается безопасным, тем не менее пациенты должны быть обучены и проинформированы о возможных осложнениях в случае несоблюдения режима и алгоритма катетеризации [12]. Согласно клиническим рекомендациям по ПК (Clinical Practice Guidelines Adult Clean Intermittent Catheterization, SUNA, 2020), на начальном этапе процедура должна проводиться опытной медсестрой, которая подробно описывает каждое своё действие [13]. Базовые знания анатомии нижних мочевыводящих путей также помогут пациенту быстрее освоить технику самокатетеризации.

Регулярное выведение мочи одноразовым катетером может осуществляться как в стерильных условиях (стерильная периодическая катетеризация), так и в нестерильном помещении одноразовым стерильным (асептическая катетеризация) или чистым, не прошедшим стерилизацию катетером (чистая катетеризация). Асептическая и чистая катетеризации наиболее приемлемы в домашних условиях. По некоторым данным, риск бактериального инфицирования мочевыводящих путей значительно снижается при переводе пациента на асептическую или чистую катетеризацию в условиях амбулаторного лечения [14]. После

тщательной дезинфекции рук и гениталий уретральный катетер вводится самим пациентом, ухаживающим или медицинским персоналом через мочеиспускательный канал в МП до появления мочи. По завершению опорожнения МП дренаж удаляют.

ПК у женщин занимает на начальном этапе больше времени ввиду сложностей в обнаружении наружного отверстия уретры. G. Lapides et al. ещё в 1972 году предложили использовать зеркало для лучшей визуализации наружного отверстия мочеиспускательного канала [15]. Со временем, когда пациентки приобретали достаточный опыт в самостоятельной ПК, они полагались только на свои ощущения. При выработке навыков самостоятельной катетеризации, дезинфекционной обработке рук и регулярном туалете промежности риск ИМП значительно снижается [16]. На практике у опытных пациентов на эту процедуру уходит столько же времени, сколько при привычном произвольном акте мочеиспускания без использования катетера. C. Leroux et al. (2021), анализируя результаты опроса пациентов, осуществляющих ПК около 7 лет, установили, что время на катетеризацию составляло в среднем около 4 минут [17]. Ежегодно выпускаются разнообразные пособия для длительного использования уретральных катетеров как для пациентов, так и для младшего медицинского персонала. P. Denys et al. (2021) в своей статье выделили 4 основных правила для снижения риска осложнений от ПК: катетеризация более 5 раз в день, тщательная обработка рук без попадания антисептика на поверхность слизистых в области промежности, объём мочи по катетеру не более 450 миллилитров, диурез более 1,5 литра в сутки [18].

Нежелательные последствия ПК

На рабочем совещании ICS в 2010 году эксперты пришли к выводу, что ПК остаётся оптимальным методом опорожнения МП [19]. Однако было также установлено, что на фоне частого введения катетеров растёт число осложнений. ИМП — одно из самых частых нежелательных явлений, которое может негативно сказаться не только на функции нижних мочевыводящих путей, но и спровоцировать почечную недостаточность или сепсис [20]. В исследовании A. Bakke за год наблюдений у 252 из 407 пациентов наблюдалась асимптоматическая

бактериурия (24,5%) и ИМП с клиническими проявлениями разной степени тяжести (75,5%) [21]. Последняя чаще встречалась у пациентов, которым проводилась по этому поводу антибактериальная терапия. F. Biering-Soërensen et al. (1999) обнаружили, что за 5 лет в группе из 77 пациентов 81% лечились хотя бы раз от ИМП, из которых у 22% она была диагностирована 2 – 3 раза в год и более 4 раз — у 12% [22]. Тем не менее, частота осложнений, связанных с инфекцией верхних мочевыводящих путей, при ПК намного ниже по сравнению с другими методами дренирования МП. Согласно проведённому сравнительному анализу [23], в группе из 40 пациентов с ПК только у 2 (5%) развился пиелонефрит, в то время как в группе с постоянным уретральным катетером их было 10 (25%). Орхоэпидидимит был только у одного пациента (2,5%) с ПК, а в группе с постоянным уретральным катетером их было 3 (7%) и у 2-х (5%) развился уросепсис. Судя по представленным литературным данным, частота инфекционных осложнений может различаться под влиянием дополнительных факторов, таких как антибиотикотерапия, травмы и стриктура уретры в анамнезе. Эксперты из ICS не рекомендуют использовать антибиотикотерапию для профилактики и лечения асимптоматической бактериурии ввиду большой вероятности развития антибиотикорезистентности [24]. C. Mowbray et al. (2022) в процессе наблюдений подтвердили, что использование в целях профилактики низких доз антибиотиков не только не снижает частоту ИМП, но и вызывает антибиотикорезистентность к некоторым штаммам *Escherichia coli* [25]. В исследовании также изучалась роль полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов в крови и уровень цитокинов в моче для использования в качестве предикторов естественного иммунного ответа. Однако никаких статистически значимых результатов получено не было.

Другим нередким осложнением вследствие частого дренирования МП можно считать гематурию, расцениваемую как клинический признак травматизации уретры. Механические повреждения также увеличивают риск возникновения инфекций [26]. В исследовании A. Bakke гематурия наблюдалась у 10,7 – 13,6% пациентов [21]. Дополнительным нежелательным явлением, которое наблюдают при частых кате-

теризациях, может стать деструкция мочевыводящих путей. Согласно результатам, представленным в работе M. Günther et al. (2000), в группе пациентов из 230 мужчин у 16,9% были зарегистрированы изменения уретры на фоне длительной ПК [27]. Рецидивирующие инфекции, травматизация и структурные изменения мочеиспускательного канала приводят к частым госпитализациям и негативно сказываются на реабилитации пациентов с ПСМТ в целом, а также приводят к значимым экономическим потерям. Одним из направлений профилактики осложнений, позволяющим снизить процент нежелательных явлений и повысить комплаентность пациентов к методу, является применение современных специальных катетеров для ПК.

Уретральные катетеры нового поколения

На сегодняшний день на рынке технических средств реабилитации представлен большой выбор катетеров для ПК, что даёт пациенту возможность найти для себя оптимальный вариант медицинского изделия. Международное общество по удержанию мочи (ISC) выделяет три основных типа катетеров: катетеры без покрытия с отдельно наносимой смазкой, прелубрицированные катетеры с водорастворимым лубрикантом в упаковке, лубрицированные катетеры с гидрофильным покрытием на дренажной трубке [3, 28].

Наиболее распространены в общей практике стандартные катетеры из поливинилхлорида без гидрофильного покрытия. Специальный гель-лубрикант (с целью уменьшения трения и травмирующих эффектов) наносится на такие катетеры или вводится в уретру непосредственно перед катетеризацией. Разновидностью таких катетеров можно считать прелубрицированные дренажи, у которых лубрикант, например, глицерин, добавляется в упаковку при производстве катетера. Для ПК предпочтительно использование катетеров с лубрицированным покрытием. Катетеры с покрытием относятся к медицинским изделиям одноразового применения и не требуют нанесения дополнительных лубрицирующих средств, так как гидрофильный полимер фиксируют на всей поверхности дренажа при его изготовлении [29]. Гидрофильное покрытие гель при контакте

с водой увеличивается в размере и превращается в гелеобразную субстанцию, снижая силу трения и риск повреждения уретры. Другим важным преимуществом этого вида катетеров можно считать то, что контакт пациента со стерильным катетером сведён до минимума, что позволяет снизить частоту инфицирования.

При всех достоинствах и недостатках подбор наиболее предпочтительного варианта долгое время оставался предметом дискуссии [30]. В проспективном рандомизированном мультицентровом исследовании D. Cardenas в группе пациентов, использовавших катетеры с гидрофильным покрытием, частота инфекций нижних мочевыводящих путей, требующая антибактериальной терапии, снизилась на 21% [31]. По результатам проведённого мета-анализа L. Li et al. (2013) сделали вывод, что использование катетеров с гидрофильным покрытием снизило риск инфицирования и гематурии примерно на 64% и 43% соответственно [32]. На основании полученных результатов было установлено, что применительно к осложнениям во время короткого курса лечения катетеры с гидрофильным покрытием наиболее предпочтительны.

В другом мета-анализе J. Clark et al. (2015) оценивались данные не только по частоте осложнений, но и по критерию стоимость-эффективность при использовании катетеров с покрытием и без [33]. По полученным результатам при применении катетеров с гидрофильным покрытием на фоне незначительного прироста стоимости частота эпизодов инфекции снижается на 16%, а качество жизни, по мнению пациентов, значительно улучшается. В условиях стационара частота инфекций снизилась на 21%. Рост эпизодов ИМП при применении катетеров без покрытия коррелирует с увеличением затрат на противовоспалительное лечение. Поэтому катетеры с гидрофильным покрытием экономически более выгодны даже при длительном лечении.

Совсем другие результаты по тем же критериям оценки (частота осложнений, стоимость-эффективность) были приведены при анализе данных в работе S. Bermingham et al. (2013). В этом исследовании не было получено достоверных данных как о преимуществах использования какого-то определённого вида катетера или техники, так и об экономической выгоде.

Тем не менее в отличие от предыдущих в этом исследовании оценивалась удовлетворённость пациентов от представленных на выбор катетеров. Лубрицированные катетеры в сравнении с катетерами без покрытия были более предпочтительны и удобны в использование, но менее выгодны с позиции затрат [34].

Целью мета-анализа, проведённого С. Rognoni et al. (2017), было оценить преимущества от использования разных катетеров в общей практике [35]. Сравнивая катетеры с гидрофильным покрытием и без гидрофильного покрытия инфекции мочевыводящих путей зарегистрировали у 75% и у 87%, гематурию у 31% и 22% соответственно. Различия в частоте гематурии были признаны статистически не значимыми. В исследовании оценивались также влияние кратности использования катетеров на частоту осложнений. Частота инфекций в случае использования многоразовых катетеров без покрытия по сравнению с одноразовыми с покрытием была равнозначна результатам, полученным в этом же исследовании при сравнении одноразовых катетеров с покрытием и без.

В усовершенствованном и наиболее актуальном мета-анализе D. Feng et al. (2020) было отмечено снижение риска ИМП на 54% и травмирования уретры — на 55% при использовании катетеров с гидрофильным покрытием [36]. Более высокая стоимость катетеров была компенсирована снижением затрат на лечение осложнений при длительном использовании метода. На фоне снижения частоты негативных явлений повысилась удовлетворённость пациентов и, соответственно, качество жизни. Необходимы дальнейшие исследования, оценивающие предпочтения пациентов и экономическую значимость различных видов катетеров для ПК.

Экономические аспекты: покрытие расходов

Уретральные катетеры относятся к специальным медицинским изделиям для реабилитации и расходы за них могут нести как страховые компании, так и сами пациенты. В каждой стране есть свои постановления относительно расходов медицинского характера, особенно для пациентов с инвалидизацией вследствие травм или заболеваний. В Соединённых Штатах Америки,

согласно клиническим рекомендациям по ПК взрослых (Clinical Practice Guidelines Adult Clean Intermittent Catheterization. SUNA. 2020), медицинская страховка покрывает расходы за одноразовые катетеры в следующих случаях: документально подтверждённые 2 отдельных эпизода ИМП в течение 12 месяцев либо наличие рефлюкса на фоне ПК [14]. Также сюда относят пациентов, нуждающихся в сестринском уходе, лиц с развившейся иммуносупрессией на фоне длительного приёма стероидных препаратов и, в некоторых случаях, с рассеянным склерозом или беременных пациенток с травмой позвоночника. Здравоохранение в Великобритании полностью покрывает расходы пациенту не только за необходимое количество катетеров для ПК, но и за их доставку [9].

В России наличие у пациента инвалидности, официально подтверждённой медико-социальной экспертизой, даёт право на бесплатное получение технических средств реабилитации (Федеральный закон от 24 ноября 1995 г. N 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» (редакция от 07.03.2018) или на компенсацию затрат для приобретения изделий согласно разработанной индивидуальной программе реабилитации и абилитации (Приказ Министерства Здравоохранения и Социального развития РФ от 21 января 2011 г. N 57н (редакция от 24.10.2014) «Об утверждении порядка выплаты компенсации за самостоятельно приобретенное инвалидами техническое средство реабилитации и (или) оказанную услугу, включая порядок определения её размера и порядок информирования граждан о размере указанной компенсации») [37]. Количество и тип специальных изделий для этих мероприятий определяет и обосновывает лечащий врач. Как было установлено в ранее упомянутых исследованиях [33, 36], намного выгоднее снабжать пациентов качественными и одноразовыми катетерами, чем покрывать расходы за лечение инфекционных и травматических осложнений различной степени тяжести при краткосрочной и долгосрочной ПК.

Комплаентность пациентов к ПК

После ПСМТ может возникнуть необходимость проводить ПК на протяжении многих лет. На начальном этапе требует-

ся помощь медицинского персонала для освоения техники, а также время на адаптацию к новым условиям. При правильном подходе многие пациенты привыкают к опорожнению МП путём катетеризации, чувствуют себя относительно комфортно и способны вернуться к нормальной жизни. В исследовании, представленном T. Kessler et al. (2009), почти 80% пациентов отметили, что процедура опорожнения МП стала привычной, не нарушала их распорядок дня и никак (или незначительно) отвлекала от работы [38]. Так же 60% пациентов подтвердили, что качество их жизни значительно улучшилось. Единственным негативным фактором, который снижал качество жизни, была боль. У 87% она была незначительной, у 10% — средней степени тяжести и 3% отмечало сильный болевой синдром и связанные с ним трудности в выполнении процедуры. По данным N. Turmel et al., (2019) женщины отмечают болезненность при ПК значительно чаще, что также ассоциировано с избыточным весом [39].

Возраст также не является преградой для использования ПК. В ретроспективном исследовании S. Piloni et al. (2005) оценивалась группа пациентов в возрасте 71 – 83 лет [40]. Согласно полученным результатам, 18 (86%) пациентов отмечали значительное улучшение качества жизни и 12 — выполняли процедуру ПК самостоятельно без посторонней помощи. Рандомизированное мультицентровое исследование, проведённое D. Kiddoo et al. (2015), включало детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет [41]. 21 пациент (32%) отказался от ПК, среди которых 8 пациентов были не довольны катетерами из поливинилхлорида, а 13 — прекратили использование катетеров с гидрофильным покрытием из-за выскальзывания его из рук. Тем не менее некоторые родители отметили преимущество одноразовых катетеров по сравнению с многоразовыми, так как их не нужно мыть после каждого использования. В школе и общественных местах не всегда есть соответствующие условия для обработки катетера.

В работе A. Bakke et al. (1992) отмечено, что возраст и сниженная трудоспособность не являются препятствием для катетеризации [42]. По результатам было установлено, что даже для пациентов со стойкой утратой трудоспособности эта процедура предпочтительнее, чем дренирование МП посто-

янным уретральным катетером.

Однако доказано, что со временем приверженность пациента к ПК может снижаться. T. Chai et al. (1995) опубликовали данные о том, что по прошествии примерно 6 лет только 71% пациентов продолжило использовать этот метод опорожнения МП [43]. В другом проспективном исследовании, опубликованном M. Girotti et al. (2011), за год обучения только 58% пациентов смогло приспособиться и привыкнуть к ПК [44]. По мнению Всемирной Организации Здравоохранения (World Health Organization), качество жизни пациентов (Quality of Life), которые смогли освоить методику ПК, оказалось значительно выше. При этом уровень образования, семейное положение, внутрипузырное давление, ёмкость МП и число эпизодов недержания мочи не влияли на выбор пациентом метода опорожнения МП. Освоение техники ПК для многих не составило большого труда: 92% пациентов было достаточно одного урока и 8% понадобилось больше двух занятий. 5% отказалось пробовать даже после подробного инструктажа. Тем не менее техника ПК считается достаточно простой, не требует специальных медицинских навыков и глубоких знаний анатомии [45]. Основной причиной отказа от методики был непреодолимый страх перед процедурой. В двух других ретроспективных исследованиях приверженность пациентов к ПК варьировалась в пределах от 34% до 80% [46, 47]. Ряд внешних и внутренних факторов может препятствовать процессу адаптации или негативно влиять на комплаентность пациентов [9]. К внутренним относятся физиологические (проблемы с установкой катетера, нарушения координации, зрения и когнитивных функций) и психологические (ложное представление о ПК, тревожность, страх, смущение, неуверенность, стигматизация в обществе) барьеры. Внешние причины включают в себя качество и длительность обучающих программ, наблюдение за успехами пациента, участие медицинского персонала и обустройство общественных туалетов. В пилотном исследовании, представленном R. Bolinger и S. Engberg, 72,7% человек отметило как минимум один из факторов, препятствующих полной адаптации к методу [48]. Самым частым барьером по мнению 34% опрошенных был ограниченный доступ к общественным туалетам.

Также 25% респондентов, из которых 42% было женщины, отметили проблемы, связанные с установкой уретрального катетера. Интересно и то, что даже при успешном освоении техники самостоятельной ПК у пациентов может возникнуть кризис из-за отсутствия должного внимания со стороны медицинского персонала или партнёра к их проблеме. A. Jaquet et al. (2009) подтвердили это в своём исследовании [49]. Другой важной проблемой, также требующей адекватного решения, становится психологическая дезадаптация молодых пациентов в обществе. Чувство неуверенности и стыда негативно сказываются на семейной жизни и сексуальных взаимоотношениях [50]. Необходимо продолжить контроль пациентов в динамике для оказания надлежащей помощи в нужный момент.

Преодоление барьеров

Немаловажную роль в преодолении барьеров у пациентов к ПК играет корректное обучение технике её выполнения и последующее медицинское наблюдение. По мнению L. Vahter et al. (2009), в группе из 23 пациентов 20 (87%) успешно освоили технику и успех во многом зависел даже не от когнитивных способностей, а от количества посещённых занятий по ПК [51]. Через три месяца наблюдения 14 пациентов (60%) продолжили ПК. Тренинги длились по 45 минут и неограниченное количество раз, пока пациент не будет в состоянии сам себя катетеризировать. В среднем обучение вместе с вводной частью и практикой занимало около 2 недель. Эти результаты показывают, что технику нельзя назвать особо сложной, однако необходима практика и достаточное количество часов обучения. К каждому пациенту требуется индивидуальный подход для формирования доверительных отношений и возможностей последующего наблюдения. Кроме того, пациент должен быть проинформирован о важности выполнения процедуры, о преимуществах, которые она даёт, и обо всех возможных осложнениях.

A. Jaquet et al. (2009) проработали психологические переживания 8 пациентов [49]. Согласно опросу, все выделяли проблемы, связанные с дискомфортом из-за необходимости выполнения катетеризации вне дома. Однако препятствия были больше связаны со страхом перед инфицированием

или недопониманием со стороны окружающих. Исследователи пришли к выводу о том, что требуется постоянный мониторинг и консультации со стороны опытных медсестёр. С учётом пола и личностных особенностей каждая ситуация должна обсуждаться и разбираться по мере готовности пациента. T. van Achterberg et al. (2008) также отметили важность наблюдения за пациентами и необходимость регулярных встреч для обсуждения сложностей, возникающих в течение продолжительного срока выполнения ПК и решения проблем, препятствующих комплаентности к методике [50].

H. Wang et al. (2021) в своём систематическом обзоре подчеркнули необходимость применения развёрнутых опросников и их усовершенствование [52]. По мнению большинства авторов они должны выпускаться на разных языках, а также содержать вопросы, которые наиболее подробно характеризуют следующие аспекты: общую удовлетворённость от ПК, возможные сложности в использовании уретральных катетеров, качество жизни, освоение техники и её применение в повседневной жизни, комплаентность, уверенное ощущение себя в обществе [53]. В последние годы все больше специалистов склоняются к использованию видеопособий. Y. Culha et al. (2022) сравнивали применение этой методики обучения ПК в группе женщин в возрасте от 18 до 65 лет, без нарушений координации, зрения и слуха, которые впервые освоили периодическую катетеризацию в рамках исследования. Было установлено, что в группе использования ПК осложнения встречались значительно реже [54].

Заключение

ПК простая и быстрая процедура, позволяющая пациентам чувствовать себя независимыми от посторонней помощи, выполняя манипуляцию самостоятельно как в домашних условиях, так и в общественных местах. Неприятные ощущения от переполненного МП, нарушение функции почек и страх неконтролируемого подтекания мочи могут быть предотвращены при регулярной ПК. Катетеры с фиксированным гидрофильным покрытием оптимальны для долгосрочного использования ввиду значительного снижения риска инфицирования. С учётом урежения эпизодов ИМП

и гематурии значение ПК в ведении пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей нельзя недооценивать. Доверительные отношения между медицинским персоналом и пациентом также играют немаловажную роль в освоении

методики самостоятельной катетеризации. Необходимо продолжить усовершенствование программ обучения пациентов ПК и наблюдать их на протяжении всего периода использования катетеров.

Список литературы | References

1. Кадыков А.С., Шведков В.В., Коршунова Е.С., Пряников И.В. Место нейроурологии в системе клинической неврологии. Нейроурологическая реабилитация. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2019;1(4):72-76. Kadykov A.S., Shvedkov V.V., Korshunova E.S., Pryanikov I.V. Place of neurourology in the clinical neurology system. Neurourological rehabilitation. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2019;1(4):72-76. (In Russian). DOI: 10.36425/2658-6843-2019-4-72-76
2. Шварц П.Г., Попов С.В. Нейрогенная задержка мочи. М.: Изд-во «Пресс Бюро». 2011. Schwarz P.G., Popov S.V. Neurogenic urinary retention. Moscow: «Press Agency»; 2011. (In Russian).
3. Российские национальные рекомендации «Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей». М.; 2021. Russian national clinical recommendation «Neurogenic lower urinary tract dysfunction». Moscow; 2021. (In Russian).
4. Gurcay E, Bal A, Eksioglu E, Cakci A. Quality of life in patients with spinal cord injury. Int J Rehabil Res. 2010;33(4):356-8. DOI: 10.1097/MRR.0b013e328338b034
5. McIntyre A, Cheung KY, Kwok C, Mehta S, Wolfe D, Teasell RW. Quality of Life and Bladder Management post Spinal Cord Injury: A Systematic Review. Applied Research in Quality of Life. 2014;9(4):1081-1096. DOI: 10.1007/s11482-013-9289-8
6. Guttmann L, Frankel H. The value of intermittent catheterization in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. Paraplegia. 1966;4(2):63-84. DOI: 10.1038/sc.1966.7
7. 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00070-8
8. Bjerkklund Johansen T, Hultling C, Madersbacher H, Del Popolo G, Amarenco G; LoFric Primo Study Group. A novel product for intermittent catheterisation: its impact on compliance with daily life--international multicentre study. Eur Urol. 2007;52(1):213-20. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.11.041
9. Seth JH, Haslam C, Panicker JN. Ensuring patient adherence to clean intermittent self-catheterization. Patient Prefer Adherence. 2014;8:191-8. DOI: 10.2147/PPA.S49060
10. Le Breton F, Guinet A, Verollet D, Jousse M, Amarenco G. Therapeutic education and intermittent self-catheterization: recommendations for an educational program and a literature review. Ann Phys Rehabil Med. 2012;55(3):201-12. DOI: 10.1016/j.rehab.2012.01.006
11. Kriz J, Relichova Z. Intermittent self-catheterization in tetraplegic patients: a 6-year experience gained in the spinal cord unit in Prague. Spinal Cord. 2014;52(2):163-6. DOI: 10.1038/sc.2013.154
12. Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. Spinal Cord. 2002;40(10):536-41. DOI: 10.1038/sj.sc.3101348
13. Clinical Practice Guidelines Adult Clean Intermittent Catheterization. SUNA, Society of Urologic Nurses and Associates. Accessed October, 20, 2015. URL: <http://www.suna.org/resources/adultCICGuide.pdf>
14. Sheldon P. Successful intermittent self-catheterization teaching: one nurse's strategy of how and what to teach. Urol Nurs. 2013;33(3):113-7. PMID: 23930442.
15. Lapidus J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. J Urol. 1972;107(3):458-61. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)61055-3
16. Heard L, Buhner R. How do we prevent UTI in people who perform intermittent catheterization? Rehabil Nurs. 2005;30(2):44-5, 61. DOI: 10.1002/j.2048-7940.2005.tb00358.x
17. Leroux C, Turmel N, Chesnel C, Grasland M, Le Breton F, Amarenco G, Hentzen C. Determinants and impact of the time to perform clean intermittent self-catheterization on patient adherence and quality of life: A prospective observational study. NeuroUrol Urodyn. 2021;40(4):1027-1034. DOI: 10.1002/nau.24662
18. Denys P, Chartier-Kastler E, Even A, Jouslain C. How to treat neurogenic bladder and sexual dysfunction after spinal cord lesion. Rev Neurol (Paris). 2021;177(5):589-593. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.07.013
19. Abrams P, Andersson KE, Birdir L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, Cottenden A, Davila W, de Ridder D, Dmochowski R, Drake M, Dubeau C, Fry C, Hanno P, Smith JH, Herschorn S, Hosker G, Kelleher C, Koelbl H, Khoury S, Madoff R, Milsom I, Moore K, Newman D, Nitti V, Norton C, Nygaard I, Payne C, Smith A, Staskin D, Tekgul S, Thuroff J, Tubaro A, Vodusek D, Wein A, Wyndaele JJ; Members of Committees; Fourth International Consultation on Incontinence. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. NeuroUrol Urodyn. 2010;29(1):213-40. DOI: 10.1002/nau.20870
20. Nicolle LE. Urinary tract infections in patients with spinal injuries. Curr Infect Dis Rep. 2014;16(1):390. DOI: 10.1007/s11908-013-0390-9
21. Bakke A. Clean intermittent catheterization--physical and psychological complications. Scand J Urol Nephrol Suppl. 1993;150:1-69.

- PMID: 8438132.
22. Biering-Sørensen F, Nielans HM, Dørflinger T, Sørensen B. Urological situation five years after spinal cord injury. *Scand J Urol Nephrol.* 1999;33(3):157-61. DOI: 10.1080/003655999750015925
 23. Turi MH, Hanif S, Fasih Q, Shaikh MA. Proportion of complications in patients practicing clean intermittent self-catheterization (CISC) vs indwelling catheter. *J Pak Med Assoc.* 2006;56(9):401-4. PMID: 17091752.
 24. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, Abranches-Monteiro L, Arnold E, Goldman H, Hamid R, Homma Y, Marcelissen T, Rademakers K, Schizas A, Singla A, Soto I, Tse V, de Wachter S, Herschorn S; Standardisation Steering Committee ICS and the ICS Working Group on Terminology for Male Lower Urinary Tract & Pelvic Floor Symptoms and Dysfunction. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2019;38(2):433-477. DOI: 10.1002/nau.23897
 25. Mowbray C, Tan A, Vallée M, Fisher H, Chadwick T, Brenand C, Walton KE, Pickard RS, Harding C, Aldridge PD, Hall J. Multidrug-resistant Uro-associated *Escherichia coli* Populations and Recurrent Urinary Tract Infections in Patients Performing Clean Intermittent Self-catheterisation. *Eur Urol Open Sci.* 2022;37:90-98. DOI: 10.1016/j.euro.2021.12.015
 26. Bardsley A. Intermittent self-catheterisation in women: reducing the risk of UTIs. *Br J Nurs.* 2014;23 Suppl 18:S20-9. DOI: 10.12968/bjon.2014.23.Sup18.S20
 27. Günther M, Löchner-Ernst D, Kramer G, Stöhrer. Intermittent catheterization in male neurogenics: no harm to the urethra. Abstract poster 93 presented during Annual Scientific Meeting of IMSOP. Sydney, Australia; 2000.
 28. Schumm K, Lam TB. Types of urethral catheters for management of short-term voiding problems in hospitalised adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD004013. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD004013. PMID: 18425896. DOI: 10.1002/14651858.CD004013.pub3
 29. Кезина Л.П., Салюков Р.В., Тищенко Г.Е. Катетеры для периодической катетеризации мочевого пузыря, как техническое средство реабилитации пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей: вопросы организации обеспечения инвалидов. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2019;1(4):77-81. Kezina L.P., Salyukov R.V., Tishchenko G.E. Catheters for intermittent bladder catheterization, as a technical tool for rehabilitation of patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction: issues of the organization of disabled providing. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation.* 2019;1(4):77-81. (In Russian). DOI: 10.36425/2658-6843-2019-4-77-81
 30. Hudson E, Murahata RI. The 'no-touch' method of intermittent urinary catheter insertion: can it reduce the risk of bacteria entering the bladder? *Spinal Cord.* 2005;43(10):611-4. DOI: 10.1038/sj.sc.3101760
 31. Cardenas DD, Moore KN, Dannels-McClure A, Scelza WM, Graves DE, Brooks M, Busch AK. Intermittent catheterization with a hydrophilic-coated catheter delays urinary tract infections in acute spinal cord injury: a prospective, randomized, multicenter trial. *PM R.* 2011;3(5):408-17. DOI: 10.1016/j.pmrj.2011.01.001
 32. Li L, Ye W, Ruan H, Yang B, Zhang S, Li L. Impact of hydrophilic catheters on urinary tract infections in people with spinal cord injury: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(4):782-7. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.11.010
 33. Clark JF, Mealing SJ, Scott DA, Vogel LC, Krassioukov A, Spinelli M, Bagi P, Wyndaele JJ. A cost-effectiveness analysis of long-term intermittent catheterisation with hydrophilic and uncoated catheters. *Spinal Cord.* 2016;54(1):73-7. DOI: 10.1038/sc.2015.117
 34. Bermingham SL, Hodgkinson S, Wright S, Hayter E, Spinks J, Pellowe C. Intermittent self catheterisation with hydrophilic, gel reservoir, and non-coated catheters: a systematic review and cost effectiveness analysis. *BMJ.* 2013;346:e8639. DOI: 10.1136/bmj.e8639
 35. Rognoni C, Tarricone R. Intermittent catheterisation with hydrophilic and non-hydrophilic urinary catheters: systematic literature review and meta-analyses. *BMC Urol.* 2017;17(1):4. DOI: 10.1186/s12894-016-0191-1
 36. Feng D, Cheng L, Bai Y, Yang Y, Han P. Outcomes comparison of hydrophilic and non-hydrophilic catheters for patients with intermittent catheterization: An updated meta-analysis. *Asian J Surg.* 2020;43(5):633-635. DOI: 10.1016/j.asjsur.2019.12.009
 37. Кривобородов Г. Г., Салюков Р.В., Тищенко Г. Е., Кадыров З.А., Бушков Ф.А., Комаров А.Н, Кезина Л.П. Периодическая катетеризация мочевого пузыря. Методические рекомендации. 2017. Krivoborodov G. G., Salyukov R.V., Tishchenko G.E., Kadirov Z.A., Buschkov F.A., Komarov A.N, Kezina L.P. Bladder intermittent catheterization. Clinical recommendation. 2017. (In Russian).
 38. Kessler TM, Ryu G, Burkhard FC. Clean intermittent self-catheterization: a burden for the patient? *Neurourol Urodyn.* 2009;28(1):18-21. DOI: 10.1002/nau.20610
 39. Turmel N, Hentzen C, Miget G, Chesnel C, Charlanes A, Le Breton F, Tan E, Amarenco G. Analyse de la douleur urétrale lors de la pratique de l'autosondage : étude rétrospective sur 77 patients [Urethral pain during clean intermittent self catheterization: Retrospective analysis of 77 patients]. *Prog Urol.* 2019;29(7):360-365. (In French). DOI: 10.1016/j.purol.2019.04.005
 40. Pilloni S, Krhut J, Mair D, Madersbacher H, Kessler TM. Intermittent catheterisation in older people: a valuable alternative to an indwelling catheter? *Age Ageing.* 2005;34(1):57-60. DOI: 10.1093/ageing/afh233
 41. Kiddoo D, Sawatzky B, Bascu CD, Dharamsi N, Afshar K, Moore KN. Randomized Crossover Trial of Single Use Hydrophilic Coated vs Multiple Use Polyvinylchloride Catheters for Intermittent Catheterization to Determine Incidence of Urinary Infection. *J Urol.* 2015;194(1):174-9. DOI: 10.1016/j.juro.2014.12.096
 42. Bakke A, Brun OH, Høisaeter PA. Clinical background of patients treated with clean intermittent catheterization in Norway. *Scand J Urol Nephrol.* 1992;26(3):211-7. DOI: 10.3109/00365599209180871
 43. Chai T, Chung AK, Belville WD, Faerber GJ. Compliance and complications of clean intermittent catheterization in the spinal cord injured patient. *Paraplegia.* 1995;33(3):161-3. DOI: 10.1038/sc.1995.35

44. Girotti ME, MacCornick S, Perissé H, Batezini NS, Almeida FG. Determining the variables associated to clean intermittent self-catheterization adherence rate: one-year follow-up study. *Int Braz J Urol*. 2011;37(6):766-72. DOI: 10.1590/s1677-55382011000600013
45. Lefafta F, Miget G, Tan E, Pericolini M, Chesnel C, Hadad R, Turmel N, Amarenco G, Hentzen C. La méconnaissance initiale de l'anatomie périnéale n'influence pas l'apprentissage de l'auto-sondage intermittent chez la femme [An initial lack of knowledge of the perineal anatomy does not influence the learning of intermittent self-catheterization in women]. *Prog Urol*. 2022;32(11):744-750. (In French). DOI: 10.1016/j.purol.2022.04.004
46. Perkash I, Giroux J. Clean intermittent catheterization in spinal cord injury patients: a followup study. *J Urol*. 1993;149(5):1068-71. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36298-5
47. Maynard FM, Glass J. Management of the neuropathic bladder by clean intermittent catheterisation: 5 year outcomes. *Paraplegia*. 1987;25(2):106-10. DOI: 10.1038/sc.1987.19
48. Bolinger R, Engberg S. Barriers, complications, adherence, and self-reported quality of life for people using clean intermittent catheterization. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2013;40(1):83-9. DOI: 10.1097/WON.0b013e3182750117
49. Jaquet A, Eiskjaer J, Steffensen K, Laursen BS. Coping with clean intermittent catheterization--experiences from a patient perspective. *Scand J Caring Sci*. 2009;23(4):660-6. DOI: 10.1111/j.1471-6712.2008.00657.x
50. van Achterberg T, Holleman G, Cobussen-Boekhorst H, Arts R, Heesakkers J. Adherence to clean intermittent self-catheterization procedures: determinants explored. *J Clin Nurs*. 2008;17(3):394-402. DOI: 10.1111/j.1365-2702.2006.01893.x
51. Vahter L, Zopp I, Kreegipuu M, Kool P, Talvik T, Gross-Paju K. Clean intermittent self-catheterization in persons with multiple sclerosis: the influence of cognitive dysfunction. *Mult Scler*. 2009;15(3):379-84. DOI: 10.1177/1352458508098599
52. Wang X, Cao X, Li J, Deng C, Wang T, Fu L, Zhang Q. Evaluation of Patient-Reported Outcome Measures in Intermittent Self-Catheterization Users: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;102(11):2239-2246. DOI: 10.1016/j.apmr.2021.03.020
53. Hervé F, Ragolle I, Amarenco G, Viaene A, Guinet-Lacoste A, Bonniaud V, Everaert K. Assessment of Intermittent Self-Catheterization Procedures in Patients with Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Dutch Translation and Validation of the Intermittent Catheterization Satisfaction Questionnaire, Intermittent Catheterization Acceptance Test, Intermittent Self Catheterization Questionnaire and Intermittent Catheterization Difficulty Questionnaire. *Urol Int*. 2019;102(4):476-481. DOI: 10.1159/000499884
54. Culha Y, Acaroglu R. The Effect of Video-Assisted Clean Intermittent Catheterization Training on Patients' Practical Skills and Self-Confidence. *Int Neurourol J*. 2022;26(4):331-341. DOI: 10.5213/inj.2244166.083

Сведения об авторах

Роман Вячеславович Салюков — канд. мед. наук; научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр Рентгенодиагностики» Минздрава России; доцент кафедры медицинской реабилитации ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-7128-6400>
salyukov2012@yandex.ru

Александра Николаевна Ригер — врач-онколог отделения химиотерапии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Москва, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-2076-2016>
aleksrigr96@mail.ru

Мария Валерьевна Фролова — аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-5198-288X>
mary.froloy@yandex.ru

Галина Евгеньевна Иванова — д-р мед. наук; профессор, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ и ФМБА России; заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; руководитель НИЦ медицинской реабилитации ФГУ ФЦМН ФМБА России
Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>
reabilivanova@mail.ru

Information about the authors

Roman V. Salyukov — M.D., Cand.Sc.(Med); Researcher, Russian Scientific Centre of Roentgenology and Radiology; Assoc.Prof., Dept. of Medical Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University)
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-7128-6400>
salyukov2012@yandex.ru

Aleksandra N. Riger — M.D.; Oncologist, Oncology and Chemotherapy Division, M.F. Vladimirov Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI")
Moscow, Russian Federation
<http://orcid.org/0000-0002-2076-2016>
aleksrigr96@mail.ru

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

Galina E. Ivanova — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Chief Visiting Specialist in Medical Rehabilitation of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation & Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head, Dept. of Medical Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Head, Research Centre of Medical Rehabilitation, Federal Centre for Brain and Neurotechnologies
Moscow, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>
reabilivanova@mail.ru



Использование искусственного интеллекта в диагностике, лечении и наблюдении за пациентами с раком почки

© Екатерина Ю. Тимофеева¹, Камилла Р. Азильгареева¹,
Андрей О. Морозов¹, Марк С. Тараткин¹, Дмитрий В. Еникеев^{1, 2, 3}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) [Москва, Россия]

² Венский медицинский университет [Вена, Австрия]

³ Университет здравоохранения им. Карла Ландштейнера — Институт урологии и андрологии [Вена, Австрия]

Аннотация

Искусственный интеллект (ИИ) получил большое развитие за последнее десятилетие и стал предметом активных дискуссий. Данная тенденция обусловлена тем, что системы ИИ постоянно улучшаются за счёт усиления их вычислительных возможностей, а также получения больших объёмов данных. Благодаря этому ИИ может помочь в диагностике и выборе наиболее эффективного лечения. Цель работы — проанализировать возможности ИИ в диагностике, лечении и наблюдении за пациентами с почечно-клеточным раком (ПКР). ИИ демонстрирует большие перспективы в диагностике опухолей мочевыделительной системы, в возможности дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования (благодаря системам машинного обучения), а также в прогнозировании гистологического подтипа опухоли. ИИ может использоваться на интраоперационном этапе (благодаря интеграции виртуальных 3D-моделей при оперативных вмешательствах), что позволяет снизить частоту тепловой ишемии и повреждения собирательной системы почки. ИИ находит своё применение при гистопатологической оценке: модель ИИ достигает 100% чувствительности и 97,1% специфичности в дифференциальной диагностике нормальной ткани от ПКР. Алгоритмы моделей ИИ могут быть использованы для выявления пациентов с высоким риском рецидива, требующих длительного наблюдения, а также для разработки индивидуальных стратегий лечения и наблюдения. Все вышеперечисленное доказывает возможность применения ИИ на всех этапах ведения пациентов с ПКР. Внедрение ИИ в медицинскую практику открывает новые перспективы для интерпретации и понимания сложных данных, недоступных для клиницистов.

Ключевые слова: рак почки; искусственный интеллект; диагностика; лечение

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** Е.Ю. Тимофеева, К.Р. Азильгареева — концепция обзора, анализ данных, написание текста рукописи; А.О. Морозов, М.С. Тараткин — анализ данных, критический обзор, научное редактирование; Д.В. Еникеев — анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Марк Сергеевич Тараткин; marktaratkin@gmail.com

Поступила в редакцию: 25.05.2023. **Принята к публикации:** 08.08.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Тимофеева Е.Ю., Азильгареева К.Р., Морозов А.О., Тараткин М.С., Еникеев Д.В. Использование искусственного интеллекта в диагностике, лечении и наблюдении за пациентами с раком почки. *Вестник урологии*. 2023;11(3):142-148. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-142-148.

Use of artificial intelligence in the diagnosis, treatment and surveillance of patients with kidney cancer

© Ekaterina Y. Timofeeva¹, Camilla R. Azilgareeva¹, Andrey O. Morozov¹,
Mark S. Taratkin¹, Dmitry V. Enikeev^{1, 2, 3}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) [Moscow, Russian Federation]

² Medical University of Vienna [Vienna, Austria]

³ Karl Landsteiner University of Health Sciences — Institute of Urology and Andrology [Vienna, Austria]

Abstract

Currently, artificial intelligence (AI) has developed greatly and has become the subject of active discussions. This is because artificial intelligence systems are constantly being improved by expanding their computing capabilities, as

well as obtaining massive data. Due to this, AI can help to set a diagnosis and select the most effective treatment. The study aimed to analyse the possibilities of AI in the diagnosis, treatment and monitoring of patients with renal cell carcinoma (RCC). AI shows great prospects in the diagnosis urinary system lesions, in the ability to differentiate benign and malignant neoplasm (due to machine learning systems), as well as in predicting the histological subtype of the tumor. AI can be used at the intraoperative stage (thanks to the integration of virtual 3D models during surgical interventions), which reduces the frequency of thermal ischemia and damage to the kidney cavity system. AI finds its application in histopathological evaluation: the AI model reaches 100.0% sensitivity and 97.1% specificity in the differential diagnosis of normal tissue from RCC. AI model algorithms may be used to identify patients at high risk of relapse requiring long-term follow-up, as well as to develop individual treatment and follow-up strategies. All the above proves the possibility of using AI in all stages of the management of patients with RCC. The implementation of AI in medical practise opens new perspectives for the interpretation and understanding of complex data inaccessible to clinicians.

Keywords: kidney cancer; artificial intelligence; diagnosis; treatment

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** E.Yu. Timofeeva, K.R. Azilgareeva — review concept, data analysis, drafting manuscript; A.O. Morozov, M.S. Taratkin — data analysis, critical review, scientific editing; D.V. Enikeev — data analysis, critical review, scientific editing, scientific guidance.

✉ **Corresponding author:** Mark S. Taratkin; marktaratkin@gmail.com

Received: 05/25/2023. **Accepted:** 08/08/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Timofeeva E.Yu., Azilgareeva K.R., Morozov A.O., Taratkin M.S., Enikeev D.V. Use of artificial intelligence in the diagnosis, treatment and surveillance of patients with kidney cancer. *Urology Herald*. 2023;11(3):142-148. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-142-148.

Введение

Ежегодно в мире частота выявляемости почечно-клеточного рака (ПКР) увеличивается на 2%, причём в 60% случаев новообразование является случайной находкой [1, 2]. Согласно данным последних исследований, при гистологической оценке около 10 – 17% опухолей почек оказывается доброкачественными [3, 4]. Это обусловлено тем, что на данный момент не разработаны клинические и рентгенологические признаки, которые позволили бы точно предсказать гистологию образования: дифференцировать ангиомиолипомы и онкоцитомы от ПКР, различать подтипы ПКР. Таким образом необходимо совершенствовать методы лучевой диагностики ПКР для получения высокой диагностической точности при подборе адекватного лечения и оценке прогноза ответа опухоли на терапию [5].

Внедрение искусственного интеллекта (ИИ) в клиническую практику, вероятно, позволит нивелировать имеющиеся недостатки. ИИ представляет собой технологию вычислительной обработки данных, которая способна имитировать интеллектуальные процессы человека (такие как рассуждение, обучение, запоминание и решение определённых задач) [6, 7]. Этот подход объединяет принципы математики, логики, статистики [8, 9].

Для эффективной работы ИИ необходима обширная база данных, содержащая не

только исходные характеристики пациентов (возраст, сопутствующие заболевания и другие), но и любые задокументированные на протяжении всего процесса лечения данные (хирургические видео, положение бригады вокруг операционного стола, показатели внутрибрюшного давления, кровопотеря во время операции и так далее) [10]. Важно понимать, что качество модели ИИ напрямую зависит от качества и разнообразия доступных данных, на базе которых система обучается.

Цель исследования. Проанализировать возможности ИИ в диагностике, лечении и наблюдении за пациентами с почечно-клеточным раком (ПКР).

Алгоритм литературного поиска

Для поиска статей использовались базы данных Scopus, MEDLINE, Google Scholar. Поиск проводился с использованием ключевых слов, таких как «рак почки», «искусственный интеллект», «диагностика», «лечение». Хронологические ограничения не применялись.

ИИ в лучевой диагностике опухолей почек

Для обнаружения ПКР используются различные методы визуализации. Среди них основным скрининговым методом является УЗ-диагностика, которая позволяет отличить солидные и кистозные образования.

Стандартом при диагностике ПКР является КТ с внутривенным контрастированием [11]. Чувствительность этого метода для обнаружения опухолей почек составляет около 90% и выше [12]. Однако необходимо отметить, что интерпретация результатов методов визуализации зависит от субъективной оценки и опыта врача-радиолога [13]. Избежать этой неоднозначной оценки позволяет радиомика, которая включает в себя воксельный, текстурный и гистограммный анализы. Перечисленные методы основаны на оценке степени неоднородности изображений и используются для извлечения дополнительной информации из КТ или МРТ [14, 15]. Данная система заранее следует определённым алгоритмам оценки изображения интересующего очага, сегментации (компьютерное обнаружение границ с последующей ручной корректировкой), а также извлечения количественной информации. Инновационный подход применяется в онкологии для диагностики, прогностической оценки, а также мониторинга ответа на лечение [16].

Одной из основных задач в диагностике ПКР является возможность дифференцирования доброкачественных и злокачественных образований.

J. Mühlbauer et al. (2021) провели систематический обзор и мета-анализ, который продемонстрировал многообещающие результаты в отношении дифференциальной диагностики ангиомиолипом и онкоцитом от ПКР: отношение шансов 2,89 (95% ДИ 2,40 – 3,39; $p < 0,001$), 3,08 (95% ДИ 2,09 – 4,06; $p < 0,001$) [17]. Y. Ma et al. (2020) проанализировали данные 84 гистопатологических исследований образований почек и показали, что оценка, основанная на радиомике, превосходит обычный КТ-анализ [18]. Исследование V. Goh et al. (2011) посвящено наблюдению за 39 пациентами с метастатическим ПКР, получающими системную терапию. Авторы оценили изображения почек до начала терапии и после с помощью текстурного анализа, а также по шкале RECIST. Регрессионный анализ Кокса показал, что однородность текстуры при КТ является независимым предиктором времени до прогрессирования (отношение шансов 4,02; ДИ 95% 1,52 – 10,65; $p = 0,005$). Таким образом, авторы заключили: чем больше гетерогенность опухоли, по данным текстурного анализа, тем выше шанс

прогрессирования [19].

Несмотря на возможность оценки радиомикой больших объёмов данных, её ограничение заключается в необходимости ручного выделения ключевых показателей. Алгоритмы машинного и глубокого обучения (МО и ГО) могут автоматизировать этот процесс. В исследовании Y. Li et al. (2020) использованы многофазные компьютерные томограммы для дифференциальной диагностики хромофобного рака почки и онкоцитомы. Применённые алгоритмы МО продемонстрировали высокую диагностическую точность (показатель площади под кривой (AUC) составляет более 0,85) [20]. В анализе N. Nassiri et al. (2022) представлен алгоритм, созданный с помощью радиомики и МО (AUC 0,84) [21]. Q. Xu et al. (2022) в качестве дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований использовали модели, основанные на комбинировании радиомики и ГО. Данное сочетание продемонстрировало более точные результаты по сравнению с анализом, выполненным радиологами (AUC 0,925 и 0,826 и AUC 0,724 и 0,667 соответственно) [3]. Систематический обзор 30 исследований по применению ИИ для диагностики опухолей почек, проведённый B. Kocak et al. (2020), подчёркивает важность внедрения ИИ в клиническую практику [22].

Интраоперационное применение ИИ

На интраоперационном этапе алгоритмы ИИ могут быть полезны для распознавания и визуализации таких структур, как опухоль почки (особенно при интратенальных образованиях), почечных сосудов, мочеточников и прилежащих органов (кишечник, печень, селезёнка) [23]. Интраоперационно регистрируемые параметры также могут помочь предсказать риск развития тех или иных осложнений в послеоперационном периоде. Согласно исследованию P.W. Doyle et al. (2022), оптимальная система ИИ должна постоянно адаптироваться к меняющейся интраоперационной среде [24]. К сожалению, современные технологии ещё не позволяют воплотить это в реальность. Однако все больше работ направлены на реализацию этого потенциала.

Одно из направлений применения ИИ в хирургии — наложение виртуальных 3D-моделей во время робот-ассистированной резекции почки (РА-РП)

[25 – 27]. В исследовании F. Porpiglia et al. (2020) сравнивали интраоперационное использование трёхмерных систем дополненной реальности (3D-ДР) при обнаружении опухолей и внутривидеочисловых структур во время РА-РП со стандартным интраоперационным УЗИ. Использование 3D-РП-навигации позволило снизить частоту тепловой ишемии (45,8% в группе 3D-АР против 69,7% в группе УЗИ; $p = 0,03$), повреждения собирающей системы (10,4% против 45,5%; $p = 0,003$), а также провести более точную энуклеацию образования (62,5% против 37,5% в группах 3D-АР и УЗИ соответственно; $p = 0,02$) [28]. В работе M.S. Nosrati et al. (2016) описана техника расширения эндоскопического обзора хирурга путём сегментации видимых и закрытых структур. С этой целью модель МО была обучена распознавать цветовые и текстурные паттерны и таким образом различать ткани. Метод был использован при РА-РП и показал улучшение точности на 45% [29].

ИИ для обнаружения и интерпретации в патологии

Одна из точек приложения ИИ — патологоанатомическая оценка. Исследования демонстрируют, что модели ИИ могут превзойти заключения патологоанатомов. [30, 31]. В работе M. Lee et al. (2021) подчёркивают потенциал моделей ИИ — возможность снижение систематической ошибки [32].

В исследовании S. Tabibu et al. (2019) использованы сверточные нейронные сети для дифференциальной диагностики светлоклеточного и хромофобного подтипов ПКР [33]. Авторами достигнуто значение AUC 0,98 для светлоклеточного ПКР и AUC 0,95 — для хромофобного ПКР. Более того, исследователями разработан индекс риска, основанный на форме и особенностях ядер, который позволяет прогнозировать увеличение выживаемости пациентов [33].

В другом исследовании K. Tian et al. (2019) использована обученная модель для предсказания степени злокачественности светлоклеточного ПКР (по Фурману). Точность финальных моделей достигает от 0,781 до 0,839 AUC (в зависимости от метода МО) [34].

О подобных подходах сообщено и другими исследовательскими группами. M. Fenstermaker et al. (2020) обучена модель ИИ на основе окрашенных изображений

с целью дифференцировки нормальной ткани и ПКР. Модель ИИ достигает 100% чувствительности и 97,1% специфичности [35].

ИИ в прогнозировании отдалённых результатов

Прогнозирование общей выживаемости, риска рецидива и других исходов у больных раком почки может быть полезно для разработки индивидуальных планов лечения и наблюдения за пациентами. Так, например, в работе Z-E. Khene et al. (2022) протестирована модель на основе МО с использованием стандартных клинико-патологических характеристик пациентов, перенёсших радикальную нефрэктомия по поводу неметастатического ПКР. Авторы провели сравнение стандартных моделей с МО. В исследование включено 4067 пациентов (3253 — в когорте новой модели, 814 — в группе стандартной модели). Большинство опухолей (69%) — светлоклеточный ПКР; у 4% пациентов отмечалось поражение лимфатических узлов. Медиана наблюдения составила 57 месяцев; рецидив возник у 523 (13%) пациентов. Новая модель на основе МО продемонстрировала высокую прогностическую ценность по сравнению со стандартными моделями (C-index 0,794 — показатель, отражающий прогностическую ценность). Более того, анализ кривой принятия врачебных решений также показал преимущество модели МО [36].

H.M. Kim et al. (2021) представили исследование, направленное на разработку модели прогнозирования позднего рецидива после хирургического лечения пациентов с ПКР [37]. Работа основана на данных более 2900 пациентов. Полученный алгоритм показывает чувствительность — 0,673, специфичность — 0,807, точность — 0,799, площадь под кривой — 0,740 [38]. Данный алгоритм может использоваться клиницистами для выявления пациентов с высоким риском позднего рецидива, требующих длительного наблюдения, а также для разработки индивидуальных стратегий лечения и наблюдения.

Заключение

Применение ИИ в урологии открывает новые перспективы для интерпретации и понимания сложных данных, недоступных для клиницистов. Внедрение ИИ может осуществляться на каждом этапе ведения

пациента с ПКР: при диагностике, во время предоперационной подготовки, в период оказания интраоперационной поддержки специалистов, при проведении оценки гистологических результатов, а также в процессе последующего наблюдения. Кроме того, внедрение ИИ позволяет оптимизировать диагностические и терапевтические решения и в последующем, вероятно, по-

зволяет повысить качество оказания медицинской помощи (в частности, для пациентов с ПКР). Однако уровень интеграции моделей ИИ в клиническую практику на данный момент невелик и требует междисциплинарного сотрудничества между урологами, радиологами, математиками и патологами.

Список литературы | References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-387. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005
2. Thorstenson A, Bergman M, Scherman-Plogell AH, Hosseinnia S, Ljungberg B, Adolfsson J, Lundstam S. Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005-2010: a population-based study from the national Swedish kidney cancer register. *Scand J Urol*. 2014;48(3):231-8. DOI: 10.3109/21681805.2013.864698
3. Xu Q, Zhu Q, Liu H, Chang L, Duan S, Dou W, Li S, Ye J. Differentiating Benign from Malignant Renal Tumors Using T2- and Diffusion-Weighted Images: A Comparison of Deep Learning and Radiomics Models Versus Assessment from Radiologists. *J Magn Reson Imaging*. 2022;55(4):1251-1259. DOI: 10.1002/jmri.27900
4. Enikeev D, Morozov A, Bazarkin A, Shpikina A, Brill B, Teoh JY, Suvorov A, Singla N, Taratkin M, Rivas JG, Barret E; ESUT Ablative Group. Thermal ablation vs. active surveillance for renal masses: a systematic review and network meta-analysis. *Minerva Urol Nephrol*. 2023;75(2):154-162. DOI: 10.23736/S2724-6051.22.05036-4
5. Rabinowitz MJ, Esfandiary T, Cheaib J, Patel SH, Alam R, Metcalf M, Enikeev D, Pierorazio PM, Ged YMA, Allaf ME, Singla N. Characterizing Tumor Thrombus Arising from Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Open Sci*. 2022;43:28-34. DOI: 10.1016/j.euros.2022.07.001
6. Watson DS, Krutzinna J, Bruce IN, Griffiths CE, McInnes IB, Barnes MR, Floridi L. Clinical applications of machine learning algorithms: beyond the black box. *BMJ*. 2019;364:l886. DOI: 10.1136/bmj.l886
7. Roberts S, Desai A, Checcucci E, Puliatti S, Taratkin M, Kowalewski KF, Gomez Rivas J, Rivero I, Veneziano D, Autorino R, Porpiglia F, Gill IS, Cacciamani GE. "Augmented reality" applications in urology: a systematic review. *Minerva Urol Nephrol*. 2022;74(5):528-537. DOI: 10.23736/S2724-6051.22.04726-7
8. Hameed BMZ, S Dhavileswarapu AVL, Raza SZ, Karimi H, Khanuja HS, Shetty DK, Ibrahim S, Shah MJ, Naik N, Paul R, Rai BP, Somani BK. Artificial Intelligence and Its Impact on Urological Diseases and Management: A Comprehensive Review of the Literature. *J Clin Med*. 2021;10(9):1864. DOI: 10.3390/jcm10091864
9. Gómez Rivas J, Toribio Vázquez C, Ballesteros Ruiz C, Taratkin M, Marenco JL, Cacciamani GE, Checcucci E, Okhunov Z, Enikeev D, Esperto F, Grossmann R, Somani B, Veneziano D. Artificial intelligence and simulation in urology. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2021;45(8):524-529. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.acuroe.2021.07.001
10. Garrow CR, Kowalewski KF, Li L, Wagner M, Schmidt MW, Engelhardt S, Hashimoto DA, Kenngott HG, Bodenstedt S, Speidel S, Müller-Stich BP, Nickel F. Machine Learning for Surgical Phase Recognition: A Systematic Review. *Ann Surg*. 2021;273(4):684-693. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004425
11. Tsili AC, Andriotis E, Gkeli MG, Krokidis M, Stasinopoulou M, Varkarakis IM, Mouloupoulos LA; Oncologic Imaging Subcommittee Working Group of the Hellenic Radiological Society. The role of imaging in the management of renal masses. *Eur J Radiol*. 2021;141:109777. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.109777
12. Kaur R, Juneja M, Mandal AK. An overview of non-invasive imaging modalities for diagnosis of solid and cystic renal lesions. *Med Biol Eng Comput*. 2020;58(1):1-24. DOI: 10.1007/s11517-019-02049-z
13. Tanaka T, Huang Y, Marukawa Y, Tsuboi Y, Masaoka Y, Kojima K, Iguchi T, Hiraki T, Gohara H, Yanai H, Nasu Y, Kanazawa S. Differentiation of Small (≤ 4 cm) Renal Masses on Multiphase Contrast-Enhanced CT by Deep Learning. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(3):605-612. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(4):945. PMID: 31913072. DOI: 10.2214/AJR.19.22074
14. Ursprung S, Beer L, Bruining A, Woitek R, Stewart GD, Gallagher FA, Sala E. Radiomics of computed tomography and magnetic resonance imaging in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020;30(6):3558-3566. DOI: 10.1007/s00330-020-06666-3
15. Гордуладзе Д.Н., Сирота Е.С., Рапопорт Л.М., Гридин В.Н., Цариченко Д.Г., Кузнецов И.А., Бочкарев П.В., Аляев Ю.Г. Возможности текстурного анализа лучевых методов визуализации в диагностике образований паренхимы почки. *Онкоурология*. 2021;17(4):129-135. Gorduladze D.N., Sirota E.S., Rapoport L.M., Gridin V.N., Tsarichenko D.G., Kuznetsov I.A., Bochkaryov P.V., Alyaev Yu.G. Prospects of texture analysis in radiological imaging for diagnosis of renal parenchyma tumor. *Cancer Urology*. 2021;17(4):129-135. (In Russian). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-129-135
16. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278(2):563-77. DOI: 10.1148/radiol.2015151169
17. Mühlbauer J, Egen L, Kowalewski KF, Grilli M, Walach MT, Westhoff N, Nuhn P, Laqua FC, Baessler B, Kriegmair MC.

- Radiomics in Renal Cell Carcinoma-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* (Basel). 2021;13(6):1348. DOI: 10.3390/cancers13061348
18. Ma Y, Cao F, Xu X, Ma W. Can whole-tumor radiomics-based CT analysis better differentiate fat-poor angiomyolipoma from clear cell renal cell carcinoma: compared with conventional CT analysis? *Abdom Radiol* (NY). 2020;45(8):2500-2507. DOI: 10.1007/s00261-020-02414-9
19. Goh V, Ganeshan B, Nathan P, Juttla JK, Vinayan A, Miles KA. Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker. *Radiology*. 2011;261(1):165-71. DOI: 10.1148/radiol.11110264
20. Li Y, Huang X, Xia Y, Long L. Value of radiomics in differential diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Abdom Radiol* (NY). 2020;45(10):3193-3201. DOI: 10.1007/s00261-019-02269-9
21. Nassiri N, Maas M, Cacciamani G, Varghese B, Hwang D, Lei X, Aron M, Desai M, Oberai AA, Cen SY, Gill IS, Duddalwar VA. A Radiomic-based Machine Learning Algorithm to Reliably Differentiate Benign Renal Masses from Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Focus*. 2022;8(4):988-994. DOI: 10.1016/j.euf.2021.09.004
22. Kocak B, Kaya OK, Erdim C, Kus EA, Kilickesmez O. Artificial Intelligence in Renal Mass Characterization: A Systematic Review of Methodologic Items Related to Modeling, Performance Evaluation, Clinical Utility, and Transparency. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(5):1113-1122. DOI: 10.2214/AJR.20.22847
23. Piramide F, Kowalewski KF, Cacciamani G, Rivero Belenchon I, Taratkin M, Carbonara U, Marchioni M, De Groote R, Knipper S, Pecoraro A, Turri F, Dell'Oglio P, Puliatti S, Amparore D, Volpi G, Campi R, Larcher A, Motttrie A, Breda A, Minervini A, Ghazi A, Dasgupta P, Gozen A, Autorino R, Fiori C, Di Dio M, Gomez Rivas J, Porpiglia F, Checcucci E; European Association of Urology Young Academic Urologists and the European Section of Uro-Technology. Three-dimensional Model-assisted Minimally Invasive Partial Nephrectomy: A Systematic Review with Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(6):640-650. DOI: 10.1016/j.euo.2022.09.003
24. Doyle PW, Kavoussi NL. Machine learning applications to enhance patient specific care for urologic surgery. *World J Urol*. 2022;40(3):679-686. DOI: 10.1007/s00345-021-03738-x
25. Amparore D, Pecoraro A, Checcucci E, Piramide F, Verri P, De Cillis S, Granato S, Angusti T, Solitro F, Veltri A, Fiori C, Porpiglia F. Three-dimensional Virtual Models' Assistance During Minimally Invasive Partial Nephrectomy Minimizes the Impairment of Kidney Function. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(1):104-108. DOI: 10.1016/j.euo.2021.04.001
26. Schiavina R, Bianchi L, Chessa F, Barbaresi U, Cercenelli L, Lodi S, Gaudiano C, Bortolani B, Angiolini A, Bianchi FM, Ercolino A, Casablanca C, Molinaroli E, Porreca A, Golfieri R, Diciotti S, Marcelli E, Brunocilla E. Augmented Reality to Guide Selective Clamping and Tumor Dissection During Robot-assisted Partial Nephrectomy: A Preliminary Experience. *Clin Genitourin Cancer*. 2021;19(3):e149-e155. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.09.005
27. Puliatti S, Eissa A, Checcucci E, Piazza P, Amato M, Ferretti S, Scarcella S, Rivas JG, Taratkin M, Marengo J, Rivero IB, Kowalewski KF, Cacciamani G, El-Sherbiny A, Zoeir A, El-Bahnasy AM, De Groote R, Motttrie A, Micali S. New imaging technologies for robotic kidney cancer surgery. *Asian J Urol*. 2022;9(3):253-262. DOI: 10.1016/j.ajur.2022.03.008
28. Porpiglia F, Checcucci E, Amparore D, Piramide F, Volpi G, Granato S, Verri P, Manfredi M, Bellin A, Piazzolla P, Autorino R, Morra I, Fiori C, Motttrie A. Three-dimensional Augmented Reality Robot-assisted Partial Nephrectomy in Case of Complex Tumours (PADUA ≥ 10): A New Intraoperative Tool Overcoming the Ultrasound Guidance. *Eur Urol*. 2020;78(2):229-238. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.11.024
29. Nosrati MS, Amir-Khalili A, Peyrat JM, Abinahed J, Al-Alao O, Al-Ansari A, Abugharbieh R, Hamarneh G. Endoscopic scene labelling and augmentation using intraoperative pulsatile motion and colour appearance cues with preoperative anatomical priors. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2016;11(8):1409-18. DOI: 10.1007/s11548-015-1331-x
30. Morozov A, Taratkin M, Bazarkin A, Rivas JG, Puliatti S, Checcucci E, Belenchon IR, Kowalewski KF, Shpikina A, Singla N, Teoh JYC, Kozlov V, Rodler S, Piazza P, Fajkovic H, Yakimov M, Abreu AL, Cacciamani GE, Enikeev D; Young Academic Urologists (YAU) Working Group in Uro-technology of the European Association of Urology. A systematic review and meta-analysis of artificial intelligence diagnostic accuracy in prostate cancer histology identification and grading. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2023. Epub ahead of print. PMID: 37185992. DOI: 10.1038/s41391-023-00673-3.
31. Nagpal K, Foote D, Tan F, Liu Y, Chen PC, Steiner DF, Manoj N, Olson N, Smith JL, Mohtashamian A, Peterson B, Amin MB, Evans AJ, Sweet JW, Cheung C, van der Kwast T, Sangoi AR, Zhou M, Allan R, Humphrey PA, Hipp JD, Gadepalli K, Corrado GS, Peng LH, Stumpe MC, Mermel CH. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Gleason Grading of Prostate Cancer From Biopsy Specimens. *JAMA Oncol*. 2020;6(9):1372-1380. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2485
32. Lee M, Wei S, Anaokar J, Uzzo R, Kutikov A. Kidney cancer management 3.0: can artificial intelligence make us better? *Curr Opin Urol*. 2021;31(4):409-415. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000881
33. Tabibu S, Vinod PK, Jawahar CV. Pan-Renal Cell Carcinoma classification and survival prediction from histopathology images using deep learning. *Sci Rep*. 2019;9(1):10509. DOI: 10.1038/s41598-019-46718-3
34. Tian K, Rubadue CA, Lin DI, Veta M, Pyle ME, Irshad H, Heng YJ. Automated clear cell renal carcinoma grade classification with prognostic significance. *PLoS One*. 2019;14(10):e0222641. DOI: 10.1371/journal.pone.0222641
35. Fenstermaker M, Tomlins SA, Singh K, Wiens J, Morgan TM. Development and Validation of a Deep-learning Model to Assist With Renal Cell Carcinoma Histopathologic Interpretation. *Urology*. 2020;144:152-157. DOI: 10.1016/j.urology.2020.05.094
36. Khene ZE, Bigot P, Doumerc N, Ouzaid I, Boissier R, Nouhaud FX, Albiges L, Bernhard JC, Ingels A, Borchiellini D, Kammerer-Jacquet S, Rioux-Leclercq N, Roupert M, Acosta O, De Crevoisier R, Bensalah K; Collaborators. Application of Machine Learning Models to Predict Recurrence After Surgical Resection of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Oncol*. 2023;6(3):323-330. DOI: 10.1016/j.euo.2022.07.007

37. Kim H, Lee SJ, Park SJ, Choi IY, Hong SH. Machine Learning Approach to Predict the Probability of Recurrence of Renal Cell Carcinoma After Surgery: Prediction Model Development Study. JMIR Med Inform. 2021;9(3):e25635. DOI: 10.2196/25635
38. Kim HM, Byun SS, Kim JK, Jeong CW, Kwak C, Hwang

EC, Kang SH, Chung J, Kim YJ, Ha YS, Hong SH. Machine learning-based prediction model for late recurrence after surgery in patients with renal cell carcinoma. BMC Med Inform Decis Mak. 2022;22(1):241. DOI: 10.1186/s12911-022-01964-w

Сведения об авторах

Екатерина Юрьевна Тимофеева — студентка Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Москва, Россия

<https://orcid.org/0009-0002-0387-0768>

katetimofoeva_04@mail.ru

Камилла Руслановна Азильгареева — студентка Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-7096-7423>

camilla.azilgareeva@yandex.ru

Андрей Олегович Морозов — канд. мед. наук; врач-уролог и старший научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Москва, Россия

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

andrei.o.morozov@gmail.com

Марк Сергеевич Тараткин — врач-уролог; научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-4369-173X>

marktaratkin@gmail.com

Дмитрий Викторович Еникеев — д-р мед. наук, профессор; профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Москва, Россия

Доцент кафедры урологии Венского медицинского университета; доцент института урологии и андрологии им. Карла Ландштайнера

Вена, Австрия

<https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>

dvenikeev@gmail.com

Information about the authors

Ekaterina Yu. Timofeeva — Student, Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0009-0002-0387-0768>

katetimofoeva_04@mail.ru

Camilla R. Azilgareeva — Student, Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-7096-7423>

camilla.azilgareeva@yandex.ru

Andrey O. Morozov — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist & Senior researcher, Institute for Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

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

andrei.o.morozov@gmail.com

Mark S. Taratkin — M.D., Urologist & Researcher, Institute for Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4369-173X>

marktaratkin@gmail.com

Dmitry V. Enikeev — M.D., Cand.Sc.(Med), Prof.; Prof., Institute for Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

Adjunct Prof., Dept. of Urology and Comprehensive Cancer Centre, Medical University of Vienna | MedUni Vienna; Adjunct Prof., Karl Landsteiner Institute of Urology and Andrology

Vienna, Austria

<https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>

dvenikeev@gmail.com



Синдром Zinner: случай диагностики редкой патологии

© Дмитрий А. Добросердов^{1,2}, Михаил П. Кучинский¹, Наталья А. Филатова¹,
Лейла Т. Нальгиева²

¹ Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий [Санкт-Петербург, Россия]

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова [Санкт-Петербург, Россия]

Аннотация

Синдром Zinner (Циннера) — это редкая врожденная урогенитальная аномалия, характеризующаяся триадой признаков: кистой семенного пузырька, ипсилатеральной аплазией почки, обструкцией семявыносящего протока. Частота встречаемости кисты семенных пузырьков с ипсилатеральной агенезией почки по данным литературы составляет 0,0046%, однако истинная частота встречаемости представляется авторам статьи выше. В публикации представлен случай пациента К., 17 лет, который наблюдался с рождения с единственной правой почкой, неоднократно обследовался (УЗИ, цистография, урография, МРТ брюшной полости, КТ малого таза). Мальчик поступил в СПб ГБУЗ ДГМКСЦВМТ с диагнозом «Единственная правая почка» и выявленным по данным последнего КТ кистозным образованием малого таза. Выполнено МРТ исследование малого таза, цистоскопия, диагностическая лапароскопия, пункция кистозного образования. Установлен диагноз «Синдром Циннера». При наблюдении размер кисты не изменился.

Ключевые слова: синдром Zinner; бесплодие; единственная почка; аномалия Wolffian протока

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:** Д.А. Добросердов — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи; М.П. Кучинский, Н.А. Филатова — анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство; Л.Т. Нальгиева — обзор публикаций, анализ данных, написание статьи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Дмитрий Андреевич Добросердов; d.dobroserdov@gmail.com

Поступила в редакцию: 06.06.2023. **Принята к публикации:** 08.08.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Добросердов Д.А., Кучинский М.П., Филатова Н.А., Нальгиева Л.Т. Синдром Zinner: случай диагностики редкой патологии. *Вестник урологии*. 2023;11(3):149-155. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-149-155.

Zinner's syndrome: clinical case of a rare pathology

© Dmitrii A. Dobroserdov^{1,2}, Mikhail P. Kuchinskii¹, Natalia A. Filatova¹,
Leila T. Nalgieva²

¹ St. Petersburg Children's City Multidisciplinary Clinical Specialised Centre of High Medical Technologies [St. Petersburg, Russian Federation]

² Mechnikov North-Western State Medical University [St. Petersburg, Russian Federation]

Abstract

Zinner's syndrome is a rare congenital urogenital anomaly characterised by the triad of seminal vesicle cyst, ipsilateral renal aplasia, and seminal duct obstruction. According to the published data, the incidence of seminal vesicle cysts with ipsilateral renal agenesis is 0.0046%, but the true incidence appears to be higher. The article presents a rare clinical case of patient K, 17 years old, followed since birth with a solitary right kidney. The patient was repeatedly examined (ultrasound, cystography, urography, abdominal MRI, pelvic CT). The boy was admitted to our clinic with the diagnosis of "Solitary right kidney" and pelvic cystic formation detected according to the last CT scan. MRI examination of the small pelvis, cystoscopy, diagnostic laparoscopy, puncture of the cystic mass were performed. The diagnosis of "Zinner's syndrome" was made. The size of the cyst did not change during follow-up.

Keywords: Zinner's syndrome; infertility; solitary kidney; anomaly of the Wolffian duct

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Informed consent.** Patient signed informed consent to process and to publish his data. **Authors' contribution:** D.A. Dobroserdov — study design development, data analysis, drafting the manuscript; M.P. Kuchinskii, N.A. Filatova — data analysis, critical review, scientific editing, supervision; L.T. Nalgieva — literature review, data analysis, drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Dmitry A. Dobroserdov; d.dobroserdov@gmail.com

Received: 06/06/2023. **Accepted:** 08/08/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Dobroserdov D.A., Kuchinskii M.P., Filatova N.A., Nalgieva L.T. Zinner's syndrome: Zinner's syndrome: clinical case of a rare pathology. *Urology Herald*. 2023;11(3):149-155. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-149-155.

Введение

Синдром Zinner (Циннера) — это редкая врождённая урогенитальная аномалия, характеризующаяся триадой признаков: кистозной трансформацией семенного пузырька, ипсилатеральной аплазией почки, обструкцией семявыносящего протока [1]. Частота встречаемости кистозной трансформации семенных пузырьков с ипсилатеральной агенезией почки составляет 0,0046% (13 / 280 000). На сегодняшний день в литературе имеется чуть более 50 описаний синдрома Zinner у детей. Авторам представляется, что истинная встречаемость данного синдрома выше. Большинство детских урологов хотя бы однократно сталкивались с данной аномалией, что говорит о необходимости повышения внимания к проблеме и необходимости пересмотра частоты встречаемости в детском возрасте.

Цель исследования. Представить опыт лечения пациента с синдромом Zinner.

Информация о пациенте

Пациент К. впервые госпитализирован для обследования в возрасте 2 лет с подозрением на аплазию левой почки по данным амбулаторного ультразвукового исследования (УЗИ). УЗИ: правая почка размерами 94 × 36 мм, расположение обычное, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена, паренхима не изменена, признаков левой почки не выявлено. Цистография: данных за рефлюкс не получено. Внутривенная урография: на серии урограмм правая почка обычной формы, эвакуация контраста удовлетворительная. За время исследования функции левой почки не получено. Лабораторно — анализы крови и мочи без патологии, посев мочи стерил. Заключение: Аплазия левой почки. Функция единственной правой почки в пределах нормы.

Повторное обследование в 6 лет. УЗИ почек и мочевого пузыря: правая почка размерами 109 × 43 мм. В малом тазу лоцирован расширенный до 9 – 11 мм мочеточник и жидкостно-тканевое образование 28 × 16 мм, напоминающее уменьшенную в размерах почку. Выполнено МРТ брюшной полости: правая почка расположена обычно, размером 87 × 54 × 58 мм с чёткими, ровными контурами однородной структуры. Левая почка не визуализирована, определён лишь расширенный до 8 мм дистальный отдел левого мочеточника (?). Заключение: МРТ-картина аплазии левой почки.

В 10 лет проведено повторное МРТ брюшной полости: правая почка не увеличена 114 × 57 × 57 мм; чашечки не расширены, лоханка шириной до 16 мм; правый мочеточник в пиелоуретеральном сегменте шириной до 5 мм; левая почка в типичном месте не визуализируется. Заключение: МР-признаки аплазии левой почки.

В дальнейшем регулярно выполнялись УЗИ исследования единственной правой почки.

В 16 лет поступил для планового урологического обследования в связи с обнаружением на очередном УЗИ почек и мочевого пузыря расширения правого мочеточника. По данным УЗИ: единственная правая почка викарно гипертрофирована размерами 140 × 60 × 70 мм, паренхима почки не изменена, лоханка умеренно расширена до 12 мм; в просвете мочевого пузыря киста с правой стороны шарообразной формы, предпузырный отдел единственного мочеточника значительно расширен диаметром до 20 мм. Цистография: данных за рефлюкс-уропатию нет. Урография: своевременно контрастируется единственная правая почка, рентген-признаков уретероцеле не выявлено. Цистоскопия: левое устье обнаружить не удалось; в гипотетическом углу треугольника Lietaund отмечается взбухание слизистой большого диаметра, напоминающее уретероцеле — расширенный подслизистый отдел мочеточника. МСКТ брюшной полости и малого таза: правая почка расположена на уровне L2 – L5, имеет размеры ~ 114 × 60 × 63 мм, контрастирование и экскреция своевременные; левая почка и её мочеточник в обычном месте не визуализируются; мочевой пузырь с чёткими неровными контурами вследствие деформации его задней стенки мультикистозной структурой размерами ~ 90 × 52 × 26 мм, плотностью содержимого ~25...30 HU; накопления препарата стенкой структуры и полостями не выявлено. Установлен диагноз: Единственная правая почка. Киста малого таза. Ввиду отсутствия клинических проявлений и показаний к хирургическому удалению кисты малого таза, ребёнок в удовлетворительном состоянии выписан для динамического наблюдения.

В 17 лет повторно выполнено КТ органов малого таза с контрастированием: мочевой пузырь заполнен слабо, стенки его ровные без экзофитных образований; в позапузырном пространстве отмечается образование, сформированное множественными по-

лостями, заполненное жидкостным (+15...+22 НУ) содержимым, не накапливающим контрастный препарат общими размерами 39 × 102 × 54 мм; предстательная железа с чёткими контурами, овальной формы, в размерах не увеличена, структура железы однородная, семенные пузырьки симметричные без особенностей; лимфатические узлы не увеличены; свободной жидкости в зоне сканирования нет. Заключение: КТ-картина многокамерного кистозного образования в позадипузырном пространстве.

Консультирован урологом в октябре 2022 года, рекомендована госпитализация для обследования.

Клиническое наблюдение

В ноябре 2022 года поступил в СПб ГБУЗ ДГМКСЦВМТ для обследования. Анализы крови и мочи без патологии.

УЗИ почек: правая почка расположена обычно, размеры 15 × 4 см, полостная система и мочеточник не расширены, структура паренхимы не изменена, левая почка отчётливо не визуализируется; за мочевым пузырём визуализируется многокамерное кистозное образование, максимальный размер кисты 50 × 30 мм.

Так как ребёнку уже были выполнены МРТ брюшной полости и КТ малого таза, то прежде всего были изучены представленные диски исследований. Совместно с рентген-специалистами решено, что КТ малого таза не позволяет убедительно определить, откуда исходят кисты и какой они природы. Для уточнения диагноза и анатомии малого таза решено выполнить МРТ малого таза.

На серии МР-томограмм органов малого таза мочевой пузырь заполнен на 2/3. Стенки его чёткие, ровные. Патологических образований в пузыре не выявлено. Паравезикальная клетчатка свободна. Предстательная железа правильной формы, размерами до 39,3 × 26,5 × 22,7 мм. Выявляется расширение семявыбрасывающего протока до 4,3 мм в диаметре и мультикистозное расширение семенного пузырька с множественными изгибами и однородным жидкостным содержимым общими размерами до 54,0 × 102,0 × 41,5 мм. Справа семенной пузырёк визуализируется с ячеистой структурой размерами до 14,5 × 40,5 × 20,0 мм. Заключение: МР-признаки мультикистозной трансформации левого семенного пузырька (рис.).

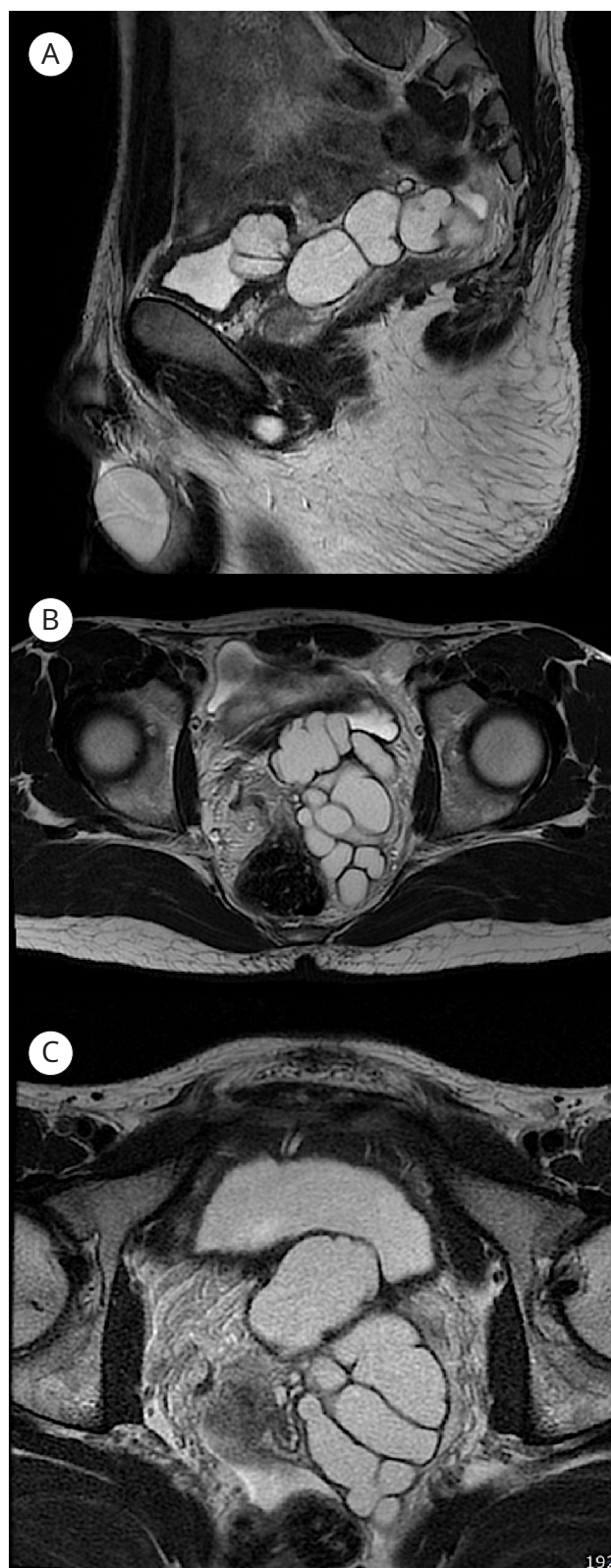


Рисунок. МРТ малого таза в саггитальной (А) и поперечной (В, С) проекциях. Мультикистозное расширение семенного пузырька с множественными изгибами

Figure. Pelvic MRI: sagittal (A) and transverse (B, C) scans. Multicystic enlargement of the seminal vesicle with multiple twists

С целью окончательной диагностики характера содержимого решено выполнить дообследование в виде цистоскопии и лапароскопии.

Цистоскопия: шейка мочевого пузыря свободно проходима, уретра не изменена, семенной бугорок без особенностей; слизистая мочевого пузыря не изменена, визуализировано устье правого мочеточника, левая половина треугольника Lietaund деформирована за счёт пролабирующего в полость мочевого пузыря образования продолговатой формы, устье левого мочеточника не визуализировано.

Выполнена диагностическая лапароскопия. Выявлен расширенный до 10 мм дистальный отдел левого мочеточника, при его мобилизации обнаружена левая почка размерами 20 × 20 мм, плотная, с мелкими кистами. Почка и мочеточник выделены, удалены. В области шейки мочевого пузыря ниже тазовой брюшины визуализировано кистозное образование с нечёткими контурами, произведена его пункция, получено 40 мл мутной жёлтой жидкости

Биохимический состав пунктата — белок 25600 мг/л, глюкоза < 1,0 ммоль/л, креатинин 1,050 ммоль/л, мочевины 12 ммоль/л.

Патогистологическое исследование: почка 20 × 15 × 10 мм с мочеточником 160 × 5 × 8 мм. Микроскопия: в исследуемом материале фиброзная ткань, пучки гладких мышц, единичные примитивные канальцы, гломерулы и протоки.

На повторном УЗИ малого таза перед выпиской: образование за мочевым пузырём уменьшилось (25 × 15 мм).

На основании проведённого обследования выставлен диагноз: Кистозная дисплазия, гипоплазия левой почки. Кистозная дисплазия левого семенного пузырька. Синдром Циннера.

Ребёнок приглашён и осмотрен через 3 месяца после операции. По данным УЗИ малого таза образование за мочевым пузырём сохранило свои размеры (25 × 15 мм). Жалоб ребёнок не предъявляет. Передан под наблюдение во взрослую сеть.

Обсуждение

Семенные пузырьковые кисты были впервые идентифицированы в 1872 году Smith, в то время как связь между односторонней агенезией почки и гомолатеральной семенной кистой везикул была описана

Zinner только в 1914 году [1].

Первоначально у мужчин синдром Zinner протекает бессимптомно, и симптомы, как правило, начинаются при начале половой активности (2-м, 3-м и 4-м десятилетиях жизни) из-за недостаточного дренирования и накопления семенной жидкости в семенных пузырьках. Синдром Zinner может проявляться множественными неспецифичными симптомами. Наиболее распространённые симптомы: дизурия (37%), учащение мочеиспускания (33%), боль в промежности (29%), эпидидимит (27%), боль после эякуляции (21%) и боль в мошонке (13%). Киста пальпируется при пальцевом ректальном исследовании у 79% [2].

Патогенез бесплодия изучен недостаточно, поскольку пациенты имеют интактный контралатеральный семявыносящий проток. Однако было высказано предположение, что односторонняя обструкция может привести к появлению аутоантител. Альтернативной гипотезой служит мнение о механическом сдавлении структур малого таза объёмным образованием. Учитывая редкость этого синдрома, трудно определить уровень фертильности. В 1998 году в анализе 52 мужчин с синдромом Zinner только в 20 случаях сообщалось о статусе фертильности, уровень бесплодия составил 45%.

Синдром Zinner связан с аномальным развитием зачатка мочеточника между 4-ой и 13-й неделями беременности, приводящим к аномалиям развития почек и мезонефрического протока. В процессе эмбриогенеза развитие почки проходит три стадии — предпочки, первичной и окончательной почки, развивающихся из мезодермы. Предпочка и первичная почка постепенно подвергаются обратному развитию, за исключением протока первичной почки, или Wolffian (вольфова) протока, участвующего в формировании мочевых путей, семявыносящего и семявыбрасывающего протоков, придатка яичка и семенного пузырька. В месте изгиба Wolffian протока перед впадением в клоаку появляется мочеточниковый вырост. Недоразвитие дистальной части мезонефроса, а также отсутствие на одной из сторон мочеточникового выроста приводят к атрезии семявыносящего протока, односторонней агенезии / дисгенезии почки и формированию половины треугольника мочевого пузыря. Обструкция

семявыносящего протока приводит к постепенному накоплению секрета в семенных пузырьках и последующей кистозной трансформации [3, 4].

В настоящее время зарегистрировано порядка 300 наблюдений синдрома Zinner, среди них несколько случаев контралатеральной агенезии или дисплазии почки [5]. На сегодняшний день случаи синдрома Zinner у детей зафиксированы в 19 статьях у 50 пациентов с медианой возраста на момент постановки диагноза 12,5 лет (диапазон 0 – 18 лет). Ипсилатеральная аномалия почки распределена в следующем соотношении: в 19 случаях — мультикистозная почка, в 26 — почечная агенезия / гипоплазия, в 2 случаях удвоение мочевыводящих путей — двусторонняя в 1 случае — в одном случае эктопия мочеточника в простатическую часть уретры и в одном случае эктопия мочеточника в семявыбрасывающий проток. Только в 12 случаях порок развития был диагностирован в первый год жизни, со средним возрастом 5 месяцев (диапазон 0 – 10 месяцев).

Ранее считалось, что агенезия почек входит в патогенез синдрома Zinner; однако исследования последних лет демонстрируют, что при синдроме Zinner речь скорее идёт о редуцированной диспластической почке, а не о врождённой единственной почке. Отмечается, что при наличии диспластических изменений почка в течение жизни проходит инволюционный процесс, соответственно, с увеличением возраста снижается распространённость дисплазии почки с одновременным увеличением частоты аплазии. Вероятно, высокая частота сочетания ипсилатеральной агенезии почки у взрослых пациентов с кистой семенного пузырька может представлять собой конечную стадию развития различных форм дисплазии почки, в том числе и мультикистозной болезни.

Порок может быть выявлен антенатально, однако чаще синдром Zinner диагностируется после рождения. Современные методы визуализации (УЗИ органов малого таза, МРТ, КТ с контрастным усилением, сцинтиграфия почек) позволяют определить синтопию кисты, подтвердить агенезию почки и оценить функциональное состояние контралатеральной почки. УЗИ диагностика позволяет выявить отсутствие ипсилатеральной почки, а обнаруженный

семявыносящий проток визуализируется как анэхогенная структура в малом тазу. И КТ, и МРТ могут выявлять кисты с превосходным разрешением мягких тканей. МРТ превосходит КТ при выявлении аномалий мочеполовой системы и визуализации периферических структур таза для принятия решения о хирургическом лечении. МРТ является методом выбора для точного определения анатомии малого таза у мужчин и отлично подходит для визуализации предстательной железы и семенных пузырьков. МРТ также помогает при предоперационном хирургическом планировании иссечения кисты семенных пузырьков, что зависит от размеров кисты и расположения кисты и наличия клинических симптомов. Уретроцистоскопия при синдроме Zinner необходима для оценки состояния уретры и семенного бугорка, визуализации отсутствия устья мочеточника на стороне поражения [5 – 9].

В настоящее время нет единого мнения о методах лечения синдрома Zinner. При отсутствии клинических проявлений заболевания наиболее признанным принципом ведения пациентов является консервативная тактика. В случае неэффективности консервативных подходов наиболее оправданной является хирургическая тактика [3].

Хирургическое лечение при синдроме Zinner предполагает выбор между пункцией кисты с аспирацией содержимого и радикальной операцией. В настоящее время в мировой литературе описаны несколько десятков случаев лапароскопического удаления кистозного семенного пузырька, показанием к операции явились неэффективность пункции, наличие симптомов, рост кисты более 5 см в диаметре [5, 10].

Существуют различные хирургические варианты: от менее инвазивной трансректальной или трансперинеальной аспирации кисты, что даёт временное облегчение симптомов, до более агрессивных техник. Трансуретральное вскрытие кисты даёт улучшение качества спермы и повышает шансы фертильности, но при этой процедуре возможна травматизация прямой кишки, шейки мочевого пузыря и наружного сфинктера, а также могут возникать последующие ретроградная эякуляция и эпидидимит.

Радикальное лечение, везикулэктомия с резекцией остатков мочеточника или поч-

ки, если таковые имеются, обеспечивает лучший результат. Традиционно ранее операция выполнялась открытым доступом, но в последние годы на первое место вышел лапароскопический доступ с низким уровнем осложнений и хорошим результатом с точки зрения облегчения симптомов и улучшения параметров спермы.

Заключение

Синдром Zinner следует подозревать при обнаружении в мужском малом тазу тубулярного или большого округлого кистозного образования, особенно в семеннопустырьной области. Кроме того, необходимо проведение визуализирующего обследования брюшной полости, чтобы исключить

возможность ипсилатерального отсутствия почки. Синдром Zinner возможно диагностировать, когда остаток мочеточника обнаруживается в области, прилегающей к кисте семенного пузыря, что является уникальным признаком.

Наш опыт лечения пациента с синдромом Zinner говорит о том, что у детей с врожденным отсутствием почки необходимо проводить регулярное УЗИ-исследование не только забрюшинного пространства, но и малого таза на предмет наличия кист. При выявлении кист основным методом исследования является МРТ малого таза. Невозможность визуализации почки по данным УЗИ, КТ и МРТ брюшной полости не говорит о её отсутствии.

Список литературы | References

1. Mears A, Murphy F. A case of Zinner's syndrome (seminal vesicle cyst with ipsilateral renal agenesis) presenting antenatally. *Surgical Case Reports*. 2018. DOI: 10.31487/j.SCR.2018.02.008
2. van den Ouden D, Blom JH, Bangma C, de Spiegeleer AH. Diagnosis and management of seminal vesicle cysts associated with ipsilateral renal agenesis: a pooled analysis of 52 cases. *Eur Urol*. 1998;33(5):433-40. DOI: 10.1159/000019632
3. Васильев А.О., Говоров А.В., Колонтарёв К.Б., Куприянов Ю.А., Пушкарь Д.Ю. Синдром Циннера: описание клинических случаев. *Terra Medica*. 2014;2:52-55. Vasil'ev A.O., Govorov A.V., Kolontaryov K.B., Kupriyanov YU.A., Pushkar' D.YU. Zinner's syndrome: description of the clinical cases. *Terra Medica*. 2014;2:52-55. (In Russian). eLIBRARY ID: 24163742; EDN: UIUDUX
4. Тонахо Э., Маканинч Дж. Урология по Дональду Смиту. М: Практика; 2005. Tonaho E., Makaninch Dzh. *Urologiya po Donal'du Smitu*. Moscow: Praktika; 2005. (In Russian).
5. Айрян Э.К., Яцык С.П., Марчук Т.Д., Гурская А.С., Тарзьян А.О., Хватынец Н.А., Ростовская В.В. Синдром Циннера у детей. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(1):101-105. Ayryan E.K., Yatsyk S.P., Marchuk T.D., Gurskaya A.S., Tarzian A.O., Khvatynets N.A., Rostovskaya V.V. Zinner syndrome in children. *Vopr. prakt. pediatri*. (Clinical Practice in Pediatrics). 2021;16(1):101-105. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2021-1-101-105
6. Mehra S, Ranjan R, Garga UC. Zinner syndrome-a rare developmental anomaly of the mesonephric duct diagnosed on magnetic resonance imaging. *Radiol Case Rep*. 2016;11(4):313-317. DOI: 10.1016/j.radcr.2016.04.002
7. Kanavaki A, Vidal I, Merlini L, Hanquinet S. Congenital Seminal Vesicle Cyst and Ipsilateral Renal Agenesis (Zinner Syndrome): A Rare Association and Its Evolution from Early Childhood to Adolescence. *European J Pediatr Surg Rep*. 2015;3(2):98-102. DOI: 10.1055/s-0035-1555605
8. Cascini V, Di Renzo D, Guerriero V, Lauriti G, Lelli Chiesa P. Zinner Syndrome in Pediatric Age: Issues in the Diagnosis and Treatment of a Rare Malformation Complex. *Front Pediatr*. 2019;7:129. DOI: 10.3389/fped.2019.00129
9. Fiaschetti V, Greco L, Giuricin V, De Vivo D, Di Caprera E, Di Trapano R, Castellani F, Floris R. Zinner syndrome diagnosed by magnetic resonance imaging and computed tomography: role of imaging to identify and evaluate the uncommon variation in development of the male genital tract. *Radiol Case Rep*. 2016;12(1):54-58. DOI: 10.1016/j.radcr.2016.10.007
10. Maehana T, Fukuta F, Kobayashi K, Hirobe M, Tanaka T, Masumori N. Laparoscopic Surgery for Seminal Vesicle Cysts and Ureterocele with Urination Disorder: A Case Report of Zinner Syndrome. *J Endourol Case Rep*. 2018;4(1):35-38. DOI: 10.1089/cren.2018.0008

Сведения об авторах

Дмитрий Андреевич Добросердов — канд. мед. наук; врач-детский уролог отделения урологии СПб ГБУЗ ДГМКСЦВМТ; ассистент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-0571-2309>

d.dobroserdov@gmail.com

Information about the authors

Dmitrii A. Dobroserdov — M.D., Cand.Sc.(Med); Pediatric Urologist and Andrologist, Pediatric Urology and Andrology Division, St. Petersburg Children's City Multidisciplinary Clinical Specialised Centre of High Medical Technologies; Assist.Prof., Dept. of Pediatric Surgery, Mechnikov North-Western State Medical University

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-0571-2309>

d.dobroserdov@gmail.com

Михаил Петрович Кучинский — заведующий отделением урологии СПб ГБУЗ ДГМКСЦВМТ
<https://orcid.org/0009-0002-6638-1531>
Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0009-0002-6638-1531>
zavurot@rambler.ru

Наталья Анатольевна Филатова — врач-детский уролог отделения урологии СПб ГБУЗ ДГМКСЦВМТ
Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0009-0009-7734-581X>
k784ot@mail.ru

Лейла Туроевна Нальгиева — клинический ординатор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России
Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0009-0000-0550-8303>
leila.nalgieva97@mail.ru

Mikhail P. Kuchinskii — M.D.; Head, Pediatric Urology and Andrology Division, St. Petersburg Children's City Multidisciplinary Clinical Specialised Centre of High Medical Technologies
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0009-0002-6638-1531>
zavurot@rambler.ru

Natalia A. Filatova — Pediatric Urologist and Andrologist, Pediatric Urology and Andrology Division, St. Petersburg Children's City Multidisciplinary Clinical Specialised Centre of High Medical Technologies
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0009-0009-7734-581X>
k784ot@mail.ru

Leila T. Nalgieva — Clinical Resident, Dept. of Pediatric Surgery, Mechnikov North-Western State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0009-0000-0550-8303>
leila.nalgieva97@mail.ru



Миграция клипсы после минимально-инвазивных хирургических вмешательств

© Сергей В. Котов^{1,2,3}, Ренат И. Гуспанов^{1,2,3}, Анастасия К. Журавлева¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова [Москва, Россия]

² Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова [Москва, Россия]

³ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» [Москва, Россия]

Аннотация

Введение. В настоящее время для гемостаза и стабилизации швов во время малоинвазивных операций используется рассасывающийся шовный материал, а также пластиковые нерассасывающиеся клипсы, способные к потенциальной и спонтанной миграции в нижние и верхние мочевые пути.

Цель исследования. В данной работе мы представляем клинические случаи миграции клипсы после резекции почки и радикальной простатэктомии.

Клинические наблюдения. Клинические наблюдения описывают случаи спонтанной миграции клипсы после двух наиболее распространённых вмешательств — резекции почки с последующим отхождением инородного тела на фоне проведённой литокинетической терапии и случай миграции гемостатического материала после робот-ассистированной радикальной простатэктомии. В статье также приведён анализ современной литературы по данному вопросу.

Заключение. Следует избегать избыточного применения нерассасывающихся пластиковых клипс в зоне их тесного контакта с чашечно-лоханочной системой или стенкой мочевого пузыря с целью достижения адекватного гемостаза во время минимально-инвазивных методов лечения пациентов.

Ключевые слова: клипсы Hem-o-Lok; миграция клипсы; резекция почки; простатэктомия

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на обработку и публикацию своих данных. **Дополнительные материалы:** <https://disk.yandex.ru/i/oXU5nFvQCY0dEQ> Видео: «Миграция клипсы после минимально-инвазивных хирургических вмешательств». Авторы подтверждают цифровую безопасность содержимого, размещённого на внешних ресурсах и в облачных хранилищах. Ссылка активна на 07.06.2023. **Вклад авторов:** С.В. Котов — концепция исследования, анализ данных, научное руководство; Р.И. Гуспанов, А.К. Журавлева — обзор публикаций, получение данных, анализ данных, написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Анастасия Константиновна Журавлева; zhurnk@gmail.com

Поступила в редакцию: 07.08.2023. **Принята к публикации:** 12.09.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Котов С.В., Гуспанов Р.И., Журавлева А.К. Миграция клипсы после минимально-инвазивных хирургических вмешательств. *Вестник урологии*. 2023;11(3):156-161. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-156-161.

Clip migration after minimally-invasive surgical procedures

© Sergey V. Kotov^{1,2,3}, Renat I. Guspanov^{1,2,3}, Anastasia K. Zhuravleva¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University [Moscow, Russian Federation]

² Pirogov City Clinical Hospital No. 1 [Moscow, Russian Federation]

³ "Kommunarka" Moscow Multidisciplinary Clinical Center [Moscow, Russian Federation]

Abstract

Introduction. Today absorbable suture material as well as plastic nonabsorbable clips are widely used for surgical haemostasis and stabilisation of sutures during minimally invasive operations, however, they are capable of potential and spontaneous migration into the lower and upper urinary tract.

Objective. In this paper, we present clinical cases of clip migration after radical prostatectomy and renal resection.

Clinical cases. Clinical cases of spontaneous clip migration after the two most common minimally invasive interventions: kidney resection with subsequent removal of a foreign body after the use of lithokinetic therapy and a case of hemostatic material migration after robot-assisted radical prostatectomy. The literature review is also available.

Conclusion. Excessive use of non-absorbable plastic clips around their close contact with the kidney cavity or the bladder wall should be avoided to achieve adequate hemostasis during minimally invasive methods of treating patients.

Keywords: Hem-o-Lok clips; clip migration; kidney resection; prostatectomy

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest. **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study and to process personal data. **Supplementary materials:** <https://disk.yandex.ru/i/oXU5nFvQCY0dEQ> Video: Clip migration after minimally-invasive surgical procedures. The authors confirm the digital security of content hosted externally in a cloud storage. The link is valid as of 06/07/2023. **Authors' contribution:** S.V. Kotov — study concept, study design development, data analysis, scientific editing, supervision. R.I. Guspanov, A.K. Zhuravleva — literature review, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Anastasia K. Zhuravleva; zhurnk@gmail.com

Received: 08/07/2023. **Accepted:** 09/12/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Kotov S.V., Guspanov R.I., Zhuravleva A.K. Clip migration after minimally-invasive surgical procedures. *Urology Herald.* 2023;11(3):156-161. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-156-161.

Введение

В настоящее время масштабное развитие хирургических техник, инструментальной базы урологии, совершенствование анестезиологического пособия, расширение показаний к выполнению лапароскопических операций позволяют выполнять радикальные операции с использованием минимально-инвазивных технологий. Для гемостаза и стабилизации швов во время малоинвазивных операций используется рассасывающийся шовный материал, а также пластиковые нерассасывающиеся клипсы, используемые для фиксации и стабилизации швов или во время реконструктивных этапов. Хотя и редко, но в литературе описана потенциальная и спонтанная послеоперационная миграция этих хирургических материалов в чашечно-лоханочную систему, мочеточник, мочевого пузыря и уретру.

Цель исследования. В данной работе мы представляем клинические случаи миграции клипсы после резекции почки и радикальной простатэктомии.

Клиническое наблюдение № 1

Мужчина, 29 лет. Образование левой почки обнаружено в ходе амбулаторного обследования при УЗИ почек. По данным МСКТ органов брюшной полости с контрастированием, определяется опухоль левой почки, накапливающая контраст, размерами 37 × 40 мм.

Клинический диагноз. Опухоль левой почки cT1aN0M0 R.E.N.A.L. 9A.

С учётом возраста пациента, анамнеза, ожидаемой продолжительности жизни пациенту выполнена лапароскопическая резекция левой почки с опухолью. Интраоперационно: при ревизии почки по передней губе определяется округлое образование, размерами 40 × 65 мм жёлтого цвета. Время тепловой ишемии составило 16 минут. Ранний послеоперационный период без особенностей. По данным гистологического исследования — светлоклеточная почечноклеточная карцинома Grade II (WHO / ISUP) T1bc N0 cM0.

Спустя 2 года от манифестации основного заболевания пациент на фоне полного благополучия отметил появление крови в моче, приступообразные боли в поясничной области слева. Лабораторные анализы в пределах нормы. По данным МСКТ органов брюшной полости с контрастированием, нельзя исключить камень левого мочеточника (рис. 1).

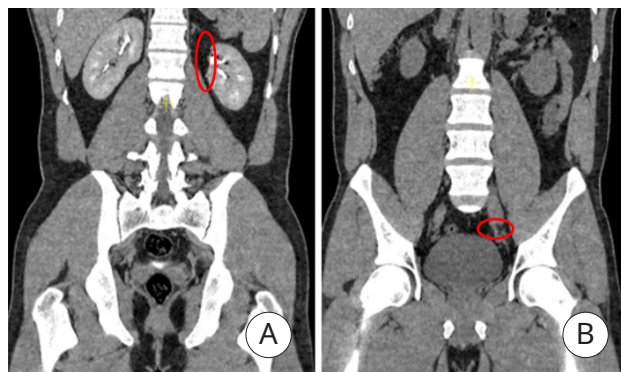


Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерные томограммы: А — зона резекции левой почки; В — дефект наполнения левого мочеточника
Figure 1. MSCT scans: A — left kidney resection area; B — left ureteral filling defect

Спустя 2 дня литокинетической терапии (Диклофенак натрия 75 мг в/в × 2 р/с, Метамизол натрия 500 мг перорально симптоматически, Тамсулозин 0,4 мг × 1 р/с перорально) пациент отметил отхождение с мочой клипсы и разрешение клинической симптоматики (рис. 2).

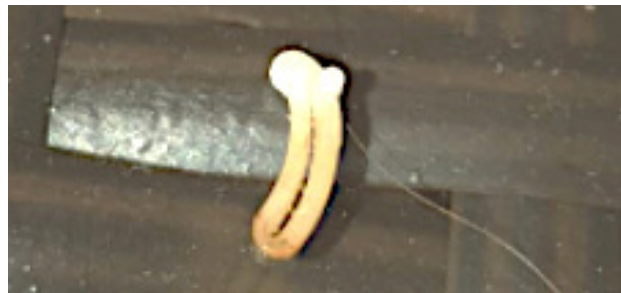


Рисунок 2. Самостоятельно отошедшая клипса после литокинетической терапии
Figure 2. Self-departed Hem-o-Lok clip after medical expulsive therapy

Клиническое наблюдение № 2

Мужчина, 59 лет. ПСА общий — 6,28 нг/мл. При пальцевом ректальном исследовании установлено, что железа увеличенная, асимметричная, эластично-плотная, в правой доле пальпируется очаг уплотнения размерами 10 × 15 мм, срединная борозда выражена, слизистая кишки над железой подвижна, болезненности при пальпации нет. Согласно MPT, МР-картина PI-RADS 4 — вероятно В1. переходной зоны правой доли, без mts диссеминации в лимфатические узлы, кости таза. Объем железы — 46 см³. Биопсия предстательной железы показала ацинарную аденокарциному предстательной железы (3 + 3 = 6 по шкале Gleason) с вовлечением 2 из 12 исследованных биоптатов. Briganti — 2%. MSKCC — 2%. Опросник МИЭФ — 25 баллов. Опросник IPSS — 12 баллов.

Клинический диагноз. Ацинарная аденокарцинома предстательной железы cT2aN0M0. ISUP 1.

С учётом клинически-локализованной формы злокачественного новообразования предстательной железы выполнена роботическая радикальная нервосберегающая простатэктомия. По данным патоморфологического заключения выявлена ацинарная аденокарцинома предстательной железы с поражением обеих долей без выхода за пределы капсулы (pT2c Lv0 Pn0 R0).

Спустя 8 месяцев после радикального лечения пациент отметил учащённое мочеиспускание, периодическую примесь крови в моче. Мочевой пузырь и почки, по данным УЗИ, без патологии. При Rg-уретроцистографии данных оstenозе уретровезикального анастомоза нет. По данным МРТ органов малого таза, в проекции задней стенки мочевого пузыря ближе к шейке мочевого пузыря определяется инородное тело. По данным смотровой уретроцистоскопии, в зоне уретровезикального анастомоза определяется инородное тело с наложениями фибрина, фиксированное кальцинатами к слизистой мочевого пузыря размерами до 1 см (рис. 3). Выполнено оперативное вмешательство в следующем объёме: трансуретральная лазерная литотрипсия с экстракцией инородного тела (дополнительные материалы: <https://disk.yandex.ru/i/oXU5nFvQCY0dEQ>).

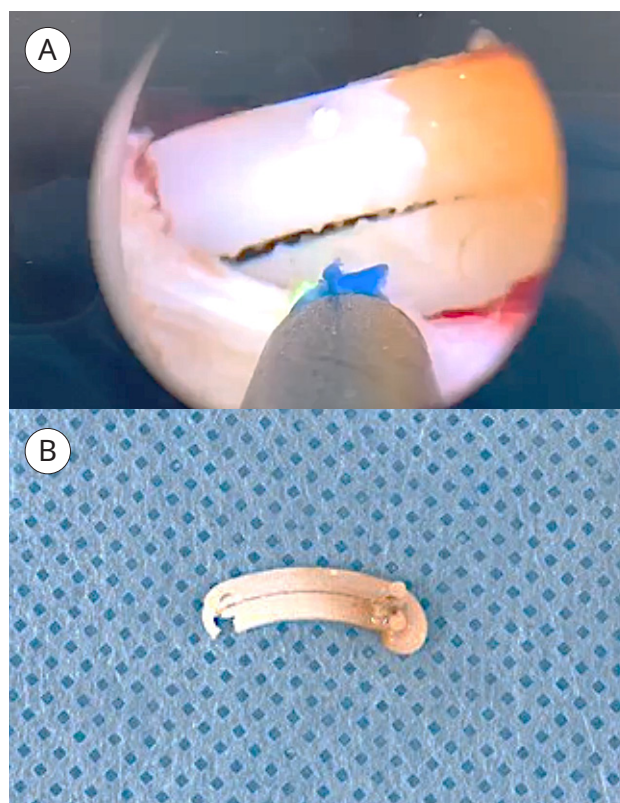


Рисунок 3. А — интраоперационное изображение мигрировавшей клипсы в проекции уретровезикального анастомоза; В — клипса, полученная после экстракции инородного тела во время трансуретрального вмешательства

Figure 3. A — intraoperative image of a clip migrated in the area of urethrovessical anastomosis; B — clip obtained after extraction during transurethral intervention

Обсуждение

В последнее время с распространением малоинвазивной хирургии в урологии распространение получило использование гемостатических альтернатив наложению швов, таких как клипсы Hem-o-Lok. Клипсы Hem-o-Lok широко используются при лапароскопической и роботической радикальных простатэктомиях, резекциях почки, радикальных цистэктомиях, реконструктивных вмешательствах [1]. В литературе описано несколько случаев миграции клипсы в нижние и верхние мочевые пути [2 – 8].

Так, например, при резекции почки внутрипаренхиматозное наложение клипсы на видимые сосуды и собирательную систему является общепринятым этапом удаления опухоли для сокращения времени тепловой ишемии [2]. Такие зажимы на поверхности

разреза оставшейся почечной паренхимы могут мигрировать в собирательную систему, что, как предполагается, является механизмом в нашем первом клиническом случае. Несмотря на то, что они описываются как безопасные устройства при надлежащем применении, клипсы могут вызывать вторичный уролитиаз и ошибочно диагностируются как камни почки. Вероятным объяснением является то, что постоянное натяжение линии шва может способствовать миграции в почечную лоханку и чашечки почки. Другая причина может быть связана с вероятной эрозией шовного материала в чашечно-лоханочной системе [3]. В этом случае он может выступать в качестве очага камнеобразования из-за длительного контакта с мочой и препятствовать оттоку мочи. Любой инородный нерассасывающийся материал, оставленный на поверхности полого органа, преднамеренно или непреднамеренно, будь то пластиковые или металлические клипсы, всегда сопряжены с рисками и осложнениями, наиболее распространёнными из которых являются миграция. Поэтому хирург должен знать о возможности этих осложнений и обращать внимание при использовании шовных материалов на ограничение давления на место нарушения, предотвращая тем самым эрозию в чашечно-лоханочной системе. Одной из наиболее частых процедур с возможностью смещения клипсы является резекция почки. Техника скользящей реноррафии размещает несколько нерассасывающихся клипс рядом с закрытым паренхиматозным дефектом, теоретически представляющей риск для последующей миграции в чашечно-лоханочную систему. Эти клипсы могут блокировать лоханочно-мочеточниковое соединение или мочеточник. Предполагаемый механизм, predisposing к миграции, заключается в близости к линии шва, и клипса, которая используется для стабилизации анастомозного шва, вероятно, имеют наибольшую вероятность [4]. Для этого следует соблюдать прицельное наблюдение за пациентами, а при камнеобразовании — удалять все инородные тела из мочевыводящих путей, чтобы предотвратить риск рецидива заболелания.

В литературе описано несколько случаев мочевых камней, вторичных по отношению к урологическим операциям и пролечен-

ных эндоскопически, но существует мало сообщений о самостоятельном отхождении гемостатического материала по ходу мочевыделительной системы.

В своей работе M. Turco et al. (2019) представили комбинированный перкутанный и эндоскопический доступы в лечении инкрустированной клипсы в двух случаях [5]. Комбинированный и синхронный доступы к чашечно-лоханочной системе полезны для достижения всех почечных чашечек и обеспечения непрерывной ирригации собирательной системы, обеспечивая тем самым лучший обзор операционного поля и, следовательно, удаление камней. Хорошо известно, что этот подход эффективен с высокой частотой полного отсутствия камней и безопасен, имеет урологические и анестезиологические преимущества.

L.P. Msezane et al. (2008) рассмотрели различные герметики и лапароскопические инструменты, доступные для достижения гемостаза почечной паренхимы при лапароскопической резекции почки, и определили, что не существует «золотого стандарта» или единого инструмента, который можно было бы применять во всех случаях [6].

Клипсы Hem-o-lok широко используются при лапароскопической и роботической радикальной простатэктомии, которая остаётся общепринятым и широко используемым методом лечения рака предстательной железы. В связи со стремлением к атермическому гемостазу вблизи сосудисто-нервных пучков и уретры при РПЭ часто используют гемостатические нерассасывающиеся пластиковые клипсы [7]. Несмотря на то, что клипсы обеспечивают надёжный и эффективный гемостаз, сообщается о случаях миграции клипс в нижние мочевые пути, проявления которых могут появиться спустя годы после хирургического лечения.

Первое упоминание миграции клипсы после простатэктомии опубликовано в 1982 году E.B. Miedema et al. Авторы представили случаи интрауретральной или внутрипузырной миграции, сопровождающейся значимыми клиническими проявлениями у пациента [8]. Тем не менее в их наблюдениях не были отмечены пути коррекции данного состояния. Среди наиболее неблагоприятных клинических проявлений отмечаются дизурия, болевой синдром, гематурия и инфекция нижних мочевых

путей, контрактура шейки мочевого пузыря. Развитие контрактуры шейки мочевого пузыря в основном ассоциировано с наличием физического препятствия в проекции анастомоза: клипса, смещающая границы анастомоза, способствует длительной утечки мочи, что помогает развитию контрактуры [3].

C.D. Jaeger et al. в 2015 году опубликовали серию наблюдений из 17 пациентов, перенёвших радикальную простатэктомию промежностным, позадилобным, лапароскопическим и робот-ассистированным доступами. У 14 пациентов отмечена ирритативная симптоматика, дизурия, 3 пациентов отмечали болевой синдром в промежности. Гематурия и инфекция нижних мочевых путей отмечена у 2 пациентов, контрактура шейки мочевого пузыря зарегистрирована в 5 случаях. 15 пациентам (88%) потребовалось проведение хирургического лечения в объеме эндоскопиче-

ской экстракции инородного тела [9]. Так, Blumenthal et al. (2008) проанализировали 524 пациента, перенёвших РПЭ, у 5 из которых зарегистрированы осложнения, связанные с миграцией клипсы после операции [10]. Авторы отметили, что вероятной причиной миграции также может служить вторичная эрозия, возникшая из-за клипс, наложенных при лигировании ложа семенных пузырьков и питающих их сосудов. При установке клипсы только по латеральным ножкам предстательной железы, указанных осложнений не отмечалось.

Заключение

Следует избегать избыточного применения нерассасывающихся пластиковых клипс в зоне их тесного контакта с ЧЛС или стенкой мочевого пузыря с целью достижения адекватного гемостаза во время минимально-инвазивных методик лечения пациентов.

Список литературы | References

1. Рябов М.А., Котов С.В. Сравнительная оценка кривой обучения радикальной простатэктомии произведённой позадилобной, лапароскопической, промежностной и робот-ассистированной техниками. Вестник урологии. 2022;10(2):63-71.
Ryabov M.A., Kotov S.V. Comparative assessment of the learning curve of retropubic, laparoscopic, perineal, and robot-assisted radical prostatectomy. Urology Herald. 2022;10(2):63-71. (In Russian)
DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-2-63-71
2. Bayles AC, Bhatti A, Sakthivel A, Naisby G, Gowda B. "Clip-strasse": A novel complication following partial nephrectomy. Scand J Urol. 2015;49(5):424-5.
DOI: 10.3109/21681805.2015.1040450
3. Yadav S, Singh P, Nayak B, Dogra PN. Unusual cause of renal stone following robotic pyeloplasty. BMJ Case Rep. 2017;2017:bcr2017219374.
DOI: 10.1136/bcr-2017-219374
4. Zhou H, Li Y, Li G, Liang G, Zhao Z, Luo X, Chen S. Hem-o-Lok clip migration into renal pelvis and stone formation as a long-term complication following laparoscopic pyelolithotomy: a case report and literature review. BMC Urol. 2022;22(1):66.
DOI: 10.1186/s12894-022-01015-6
5. Turco M, Guiggi P, Tiezzi A, Boni A, Paladini A, Mearini E, Cochetti G. Endoscopic Combined Intrarenal Surgery for Stone Formation After Previous Laparoscopic and Open Renal Surgery. J Endourol Case Rep. 2020;6(2):60-63.
DOI: 10.1089/cren.2019.0082
6. Msezane LP, Katz MH, Gofrit ON, Shalhav AL, Zorn KC. Hemostatic agents and instruments in laparoscopic renal surgery. J Endourol. 2008;22(3):403-8.
DOI: 10.1089/end.2007.9844
7. Banks EB, Ramani A, Monga M. Intravesical Weck clip migration after laparoscopic radical prostatectomy. Urology. 2008;71(2):351.e3-4.
DOI: 10.1016/j.urology.2007.10.014
8. Miedema EB, Redman JF. Case profile: radiolucent urethral calculus with hemostatic clip nidus. Urology. 1982;19(3):328.
DOI: 10.1016/0090-4295(82)90517-9
9. Jaeger CD, Cockerill PA, Gettman MT, Tollefson MK. Presentation, Endoscopic Management, and Significance of Hemostatic Clip Migration into the Lower Urinary Tract Following Radical Prostatectomy. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2015;25(10):800-3.
DOI: 10.1089/lap.2015.0054
10. Blumenthal KB, Sutherland DE, Wagner KR, Frazier HA, Engel JD. Bladder neck contractures related to the use of Hem-o-lok clips in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Urology. 2008;72(1):158-61.
DOI: 10.1016/j.urology.2007.11.105

Сведения об авторах

Сергей Владиславович Котов — д-р мед. наук, профессор; заведующий кафедрой урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; руководитель Университетской клиники урологии, онкоурологии и андрологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ»

Москва, Россия

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

urokotov@mail.ru

Ренат Иватуллаевич Гуспанов — канд. мед. наук; доцент кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ»; врач-онколог 4-го онкологического отделения (онкоурологии) ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-2944-2668>

doctorren@mail.ru

Анастасия Константиновна Журавлева — врач-уролог, аспирант кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-5926-6132>

zhurnk@gmail.com

Information about the authors

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); Head, University Clinic of Urology, Oncourology and Andrology, «Kommunarka» Moscow Multidisciplinary Clinical Centre; Urologist, Urology Division, Pirogov City Clinical Hospital No.1

Moscow, Russian Federation

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

urokotov@mail.ru

Renat I. Guspanov — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof., Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University; Urologist, Urology Division, Pirogov City Clinical Hospital No.1; Oncologist, Oncology (Oncourology) Division No. 4, «Kommunarka» Moscow Multidisciplinary Clinical Centre

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-2944-2668>

doctorren@mail.ru

Anastasia K. Zhuravleva — M.D.; Urologist, Postgrad. Student, Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-5926-6132>

zhurnk@gmail.com



Ущемление корня полового члена и мошонки металлическим кольцом с образованием пролежня: клинический случай

© Сергей В. Попов^{1,2}, Игорь Н. Орлов^{1,3}, Тимур М. Топузов¹,
Евгений А. Гринь¹, Иван С. Пазин¹, Михаил А. Котлов³, Артём Р. Орлов⁴,
Никита И. Дуб², Руслан Р. Тюменев³

¹ Клиническая больница Святителя Луки [Санкт-Петербург, Россия]

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова [Санкт-Петербург, Россия]

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова [Санкт-Петербург, Россия]

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова [Санкт-Петербург, Россия]

Аннотация

Ущемление полового члена является довольно редкой патологией и требует неотложного лечения для сохранения функции органа. В статье представлен клинический случай ущемления корня полового члена и мошонки металлическим кольцом с изменением тканей по типу пролежня непосредственно под кольцом. Обсуждаются возможные методы неотложной хирургической помощи при данной ургентной ситуации.

Ключевые слова: ущемление полового члена; эрекционное кольцо; неотложная урология

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:** С.В. Попов, И.Н. Орлов — разработка дизайна исследования; Т.М. Топузов, Е.А. Гринь — критический обзор; И.С. Пазин — научное редактирование; М.А. Котлов, Р.Р. Тюменев — обзор и анализ публикаций; А.Р. Орлов, Н.И. Дуб — написание текста статьи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Евгений Александрович Гринь; sv.lukaendouro@gmail.com

Поступила в редакцию: 10.05.2023. **Принята к публикации:** 11.07.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

Для цитирования: Попов С.В., Орлов И.Н., Топузов Т.М., Гринь Е.А., Пазин И.С., Котлов М.А., Орлов А.Р., Дуб Н.И., Тюменев Р.Р. Ущемление корня полового члена и мошонки металлическим кольцом с образованием пролежня: клинический случай. *Вестник урологии*. 2023;11(3):162-167. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-162-167.

Penile and scrotum entrapment by a metal ring with pressure sore formation: a clinical case report

© Sergey V. Popov^{1,2}, Igor N. Orlov^{1,3}, Timur M. Topuzov¹, Evgeny A. Grin¹,
Ivan S. Pazin¹, Mikhail A. Kotlov³, Artem R. Orlov⁴, Nikita I. Dub²,
Ruslan R. Tyumenev³

¹ St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital [St. Petersburg, Russian Federation]

² Kirov Military Medical Academy [St. Petersburg, Russian Federation]

³ Mechnikov North-Western State Medical University [St. Petersburg, Russian Federation]

⁴ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg [St. Petersburg, Russian Federation]

Abstract

Penile entrapment is a rather rare pathology and requires urgent treatment to preserve the organ function. The article presents a clinical case of entrapment of the penile root and scrotum by a metal ring with tissue changes like a pressure sore directly under the ring. Possible methods of emergency surgical treatment in this urgent situation are discussed.

Keywords: penile entrapment; penile ring; urgent urology

Financing. The study did not have sponsorship. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Informed consent.** Patient signed informed consent to process and to publish his data. **Authors' contribution:** S.V. Popov, I.N. Orlov — research design development; T.M. Topuzov, E.A. Grin — critical review; I.S. Pazin — research summary, scientific editing; M.A. Kotlov, R.R. Tyumenev — literature analysis; A.R. Orlov, N.I. Dub — drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Evgeny A. Grin; sv.lukaendouro@gmail.com

Received: 05/10/2023. **Accepted:** 07/11/2023. **Published:** 09/26/2023.

For citation: Popov S.V., Orlov I.N., Topuzov T.M., Grin E.A., Pazin I.S., Kotlov M.A., Orlov A.R., Dub N.I., Tyumenev R.R. Penile and scrotum entrapment by a metal ring with pressure sore formation: a clinical case report. *Urology Herald*. 2023;11(3):162-167. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-162-167.

Введение

Патология, вызванная ущемлением полового члена (ПЧ) эрекционным кольцом или же другими предметами, способными создать искусственный барьер для оттока крови от ПЧ, встречается достаточно редко в практике врача-уролога, и, несомненно, требует определённых навыков и умений для выбора незамедлительной тактики лечения, так как процесс может быстро перерасти в неотложное состояние [1]. Эрекционное кольцо или же другие инородные тела надеваются на ПЧ с целью создания или поддержания эрекции и усиления сексуального удовольствия, однако кольца также могут быть размещены вокруг ПЧ и по другим причинам, таким как любопытство и игра. Люди могут использовать кольца, специально предназначенные для этой цели, или другие предметы, импровизированные в качестве кольца для пениса, такие как шайбы, обручальные кольца и резиновые ленты [2].

Констриктивные устройства приводят к венозной обструкции и застою, вызывая повышение тургора ПЧ и пролонгируя эрекцию. Блок венозного оттока первоначально вызывает отёк ПЧ и постепенно приводит к обструкции лимфатических и артериальных сосудов и потенциально может привести к ишемии или инфаркту. Часто эти пациенты, когда у них возникают трудности со снятием таких предметов, откладывают обращение к специалистам на многие часы, дни, а иногда и недели [3].

Эрекционные кольца могут быть изготовлены из различных материалов, таких как металл и пластик, что во многом влияет на тактику и успешность лечения. Неметаллические, тонкие предметы можно легко срезать, но ущемление ПЧ металлическими предметами может представлять собой проблему, особенно если предмет не может быть снят с помощью стандартного инструментария в больнице [4].

Некоторые пациенты с ущемлением ПЧ потенциально могут быть признаны страдающими психическими заболеваниями, и крайне важно, чтобы консультирование у психиатра были необходимой частью комплексного лечения таких пациентов [5].

Цель исследования. Представить клинический случай ущемления корня полового члена и мошонки металлическим кольцом с образованием пролежня и осветить воз-

можные методы неотложной хирургической помощи при данной urgentной ситуации.

Клиническое наблюдение

Мужчина 67 лет обратился в Клиническую больницу Святителя Луки с жалобами на отёк полового члена и мошонки, возникший вследствие ущемления корня полового члена и мошонки металлическим кольцом (рис. 1). Указанные жалобы беспокоят пациента в течение 7 дней с того момента, как он надел импровизированное эрекционное кольцо на пенис и мошонку с целью пролонгации полового акта, усиления эрекции и интенсивности оргазма. После полового акта пациент отметил невозможность снятия кольца.



Рисунок 1. Ущемление полового члена и мошонки металлическим кольцом

Figure 1. Entrapment of the penile root and scrotum with a metal ring

При осмотре определяется выраженный отёк и гиперемия полового члена, мошонки. На корне мошонки и полового члена эрекционное кольцо около 7 мм толщиной, под кольцом определяются изменения тканей по типу пролежня.

В общем анализе крови отмечается лейкоцитоз — $13,1 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4,3 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 142 г/л, тромбоциты — $300 \times 10^9/\text{л}$. Коагулограмма без отклонений от референсных значений. Кровь отрицательна на ВИЧ, RW, маркёры вирусных гепатитов В и С. В общем анализе мочи: белок — 0,5 г/л, лейкоцитарная эстераза

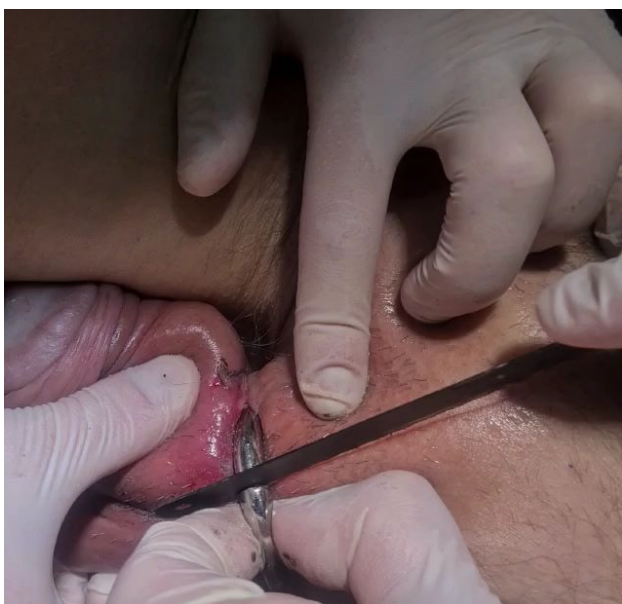


Рисунок 2. Удаление ущемляющего кольца с использованием ножовки

Figure 2. Removal of the ring using a hacksaw

— 25 кл./мкл, относительная плотность — 1026 г/л. Моча прозрачная, цвет жёлтый. В биохимическом анализе крови креатинин — 81,4 мкмоль/л, общий билирубин — 18,7 мкмоль/л, глюкоза — 6,58 ммоль/л, АЛТ — 14 Ед/л.

При выполнении УЗИ органов мошонки наблюдаются ЭХО-признаки умеренного нарушения васкуляризации тестикулярной паренхимы. По данным УЗИ полового члена, кровоток в кавернозных артериях сохранен ($V_{\text{сист.}}$ — 6 см/с). При УЗИ предстательной железы (ПЖ) и мочевого пузыря ЭХО-признаки гипертрофии ПЖ (объём — 35 см³), объём остаточной мочи — 30 мл.

С целью предупреждения атрофических, некротических и инфекционно-воспалительных осложнений пациенту было показано экстренное удаление эрекционного кольца.

С использованием ножовки ущемляющее кольцо было разрезано в двух диаметрально противоположных местах (рис. 2, 3). Для защиты подлежащих тканей была предпринята попытка провести металлический проводник между ущемляющим кольцом и половым членом, однако ввиду значительного отёка тканей попытка оказалась неудачной. После удаления кольца в месте его прилегания визуализировали участок некроза по типу пролежня (рис. 4).

В общем анализе крови спустя сутки на-



Рисунок 3. Удалённое кольцо

Figure 3. Ring removed

блюдается снижение уровня лейкоцитов ($8,7 \times 10^9/\text{л}$), эритроциты — $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 141 г/л, тромбоциты — $292 \times 10^9/\text{л}$, СРБ — 34,1 мг/л.

В послеоперационном периоде проводили перевязки с применением антисептиков и мазовых повязок, противомикробная терапия (цефтриаксон и метронидазол), симптоматическое и противовоспалительное лечение (НПВС). Пациент был выписан из стационара на 15-е сутки с явлениями практически полной репарации раневых дефектов (рис. 5).



Рисунок 4. Местные изменения после удаления ущемляющего кольца

Figure 4. Local changes after removal of the ring



Рисунок 5. Внешний вид полового члена на 15-е сутки после удаления кольца

Figure 5. Genitalia appearance on the 15 days after removal of the ring

Обсуждение

Чаще всего констриктивные устройства представляют собой намеренно установленные предметы, которые окружают ПЧ или ПЧ и мошонку. Это создаёт венозный застой, который увеличивает длину и обхват ПЧ, однако длительное размещение таких констриктивных устройств может привести к местному раздражению, эрозии, ишемическому некрозу, инфаркту и фиброзу тканей [6].

Поскольку каждое кавернозное тело имеет индивидуальную артерию, а толщина фасции Buck и ткани пещеристых тел противостоят давлению на глубокие сосуды, гангрена — редкое явление. В первую очередь поражается кожа, лишённая подкожной жировой клетчатки. Помимо местных осложнений ущемления ПЧ, системные осложнения включают в себя почечную недостаточность вследствие обструктивной уретрии и так далее [5, 7].

Основной принцип лечения — быстрая декомпрессия ПЧ для восстановления нормальной васкуляризации тканей ПЧ, мочеиспускания и сохранения эректильной функции [7].

Выбор метода лечения является очень важным с учётом большого количества используемых типов колец и вариабельности поражений. Чтобы облегчить принятие тактического решения, A.L. Bhat et al. (1991) разработали простую классификацию повреждений при ущемлении ПЧ [8]:

- GRADE I. Отёк дистального отдела полового члена. Нет признаков изъязвления

кожи или повреждения уретры.

- GRADE II. Повреждение кожи и сдавление губчатого тела, но без признаков повреждения уретры. Дистальный отёк со снижением чувствительности пениса.

- GRADE III. Травма кожи и уретры, но без уретрального свища. Потеря чувствительности дистального отдела полового члена.

- GRADE IV. Полное повреждение губчатого тела, приводящее к уретральному свищу и сужению кавернозного тела с потерей чувствительности дистального отдела пениса.

- GRADE V. Гангрена, некроз или полная ампутация дистального отдела полового члена.

В настоящее время выделяют несколько способов удаления кольца с полового члена:

1. Метод скручивания. Он заключается в использовании шёлковой нити или латексной полоски для сжатия отёчной области, что облегчает скольжение кольца. Эта техника даёт хорошие результаты при I, II и III степени и позволяет провести декомпрессию без повреждения тканей. Метод также может использоваться в комбинации с аспирацией крови из полового члена.

2. Аспирация. Иглы используются для аспирации крови из головки и кавернозного тела или для выполнения подкожных проколов для эвакуации лимфы, которая вызывает отёк.

3. Рассечение кольца. Зависит от толщины и материала, из которого состоит кольцо. Этот метод в основном используется до III класса поражения. Для этого требуется оборудование в диапазоне от простой ручной пилы-ножовки до пилы с пневматическим приводом или стоматологической циркулярной пилы, которые не всегда доступны в урологических отделениях.

4. Декомпрессионная хирургия. Она рекомендуется особенно при V степени и состоит в обнажении полового члена до фасции Бака с последующей пересадкой кожи.

Заключение

Ущемление ПЧ является довольно редкой патологией и требует неотложного лечения для сохранения функции органа. Лечение зависит от типа и размера сдавливающего предмета, времени ущемления, степени повреждения, имеющихся инструментов и опыта врача. В зависимости от обстоятельств и индивидуальных особенностей случаев могут применяться различные методы и инструменты.

Список литературы | References

1. Ichaoui H, Sallami S, Samet A, Bokai Z, Touinsi H. Strangulation of the Penis by a Metallic Ring: Prevention Is Better Than Cure. *Case Rep Urol.* 2018;2018:1725752. DOI: 10.1155/2018/1725752
2. Leslie SW, Sajjad H, Taylor RS. *Penile Zipper and Ring Injuries.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 28722916
3. Forrester MB. Penis Ring Injuries Treated at Emergency Departments. *J Sex Marital Ther.* 2022;48(2):103-111. DOI: 10.1080/0092623X.2021.1900003
4. Noegroho BS, Siregar S, Ramdhani R, Partogu B, Mustafa A. Penile strangulation injury by metallic ring: A study of 4 cases. *Int J Surg Case Rep.* 2021;80:105609. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.01.103
5. Singh I, Joshi MK, Jaura MS. Strangulation of penis by a ball bearing device. *J Sex Med.* 2010;7(11):3793-7. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01929.x
6. Silberstein J, Grabowski J, Lakin C, Goldstein I. Penile constriction devices: case report, review of the literature, and recommendations for extrication. *J Sex Med.* 2008;5(7):1747-57. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.00848.x
7. Kyomukama LA, Ssebuufu R, Wani SA, Waziri MA, Lule H. Penile ring entrapment and strangulation: A case report at Kampala International University Teaching Hospital in Western Uganda. *Int J Surg Case Rep.* 2021;80:104982. DOI: 10.1016/j.ijscr.2020.09.080
8. Bhat AL, Kumar A, Mathur SC, Gangwal KC. Penile strangulation. *Br J Urol.* 1991;68(6):618-21. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1991.tb15426.x

Сведения об авторах

Сергей Валерьевич Попов — д-р мед. наук, профессор; главный врач, руководитель городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России
Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>
doc.popov@gmail.com

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

Тимур Марленович Топузов — канд. мед. наук; заведующий отделением урологии № 1 городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»
Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-5040-5546>
ttopuzov@gmail.com

Евгений Александрович Гринь — врач-уролог отделения урологии № 1 городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»
Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-8685-6525>
sv.lukaendouro@gmail.com

Иван Сергеевич Пазин — врач-уролог урологического отделения № 2 городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»
Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-6443-9846>
pazin@lucaclinic.ru

Артём Романович Орлов — студент ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России
Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-5996-3405>
aarlov.9919@gmail.com

Information about the authors

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

Igor N. Orlov — M.D., Cand.Sc.(Med); Deputy Chief Medical Officer for Medical, St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital; Assist.Prof., Dept. of Urology, Mechnikov North-Western State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>
doc.orlov@gmail.com

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

Evgeny A. Grin — M.D., Urologist, Urology Division No.1, City Centre of Endoscopic Urology and New Technologies, St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8685-6525>
sv.lukaendouro@gmail.com

Ivan S. Pazin — M.D.; Urologist, Urology Division No. 2, City Centre of Endoscopic Urology and New Technologies, St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6443-9846>
pazin@lucaclinic.ru

Artem R. Orlov — Student, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5996-3405>
aarlov.9919@gmail.com

Михаил Анатольевич Котлов — студент ФГБОУ ВО
СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-5336-8245>
kotlov2013@yandex.ru

Никита Игоревич Дуб — студент ФГБОУ ВО «Военно-
медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны
России
Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-4049-4178>
dubnikita1998@gmail.com

Руслан Ринатович Тюменев — студент ФГБОУ ВО
СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-8238-0198>
ruslan_tumenev@mail.ru

Mikhail A. Kotlov — Student, Mechnikov North-Western
State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5336-8245>
kotlov2013@yandex.ru

Nikita I. Dub — Student, Kirov Military Medical Academy
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4049-4178>
dubnikita1998@gmail.com

Ruslan R. Tumenev — Student, Mechnikov North-Western
State Medical University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8238-0198>
ruslan_tumenev@mail.ru