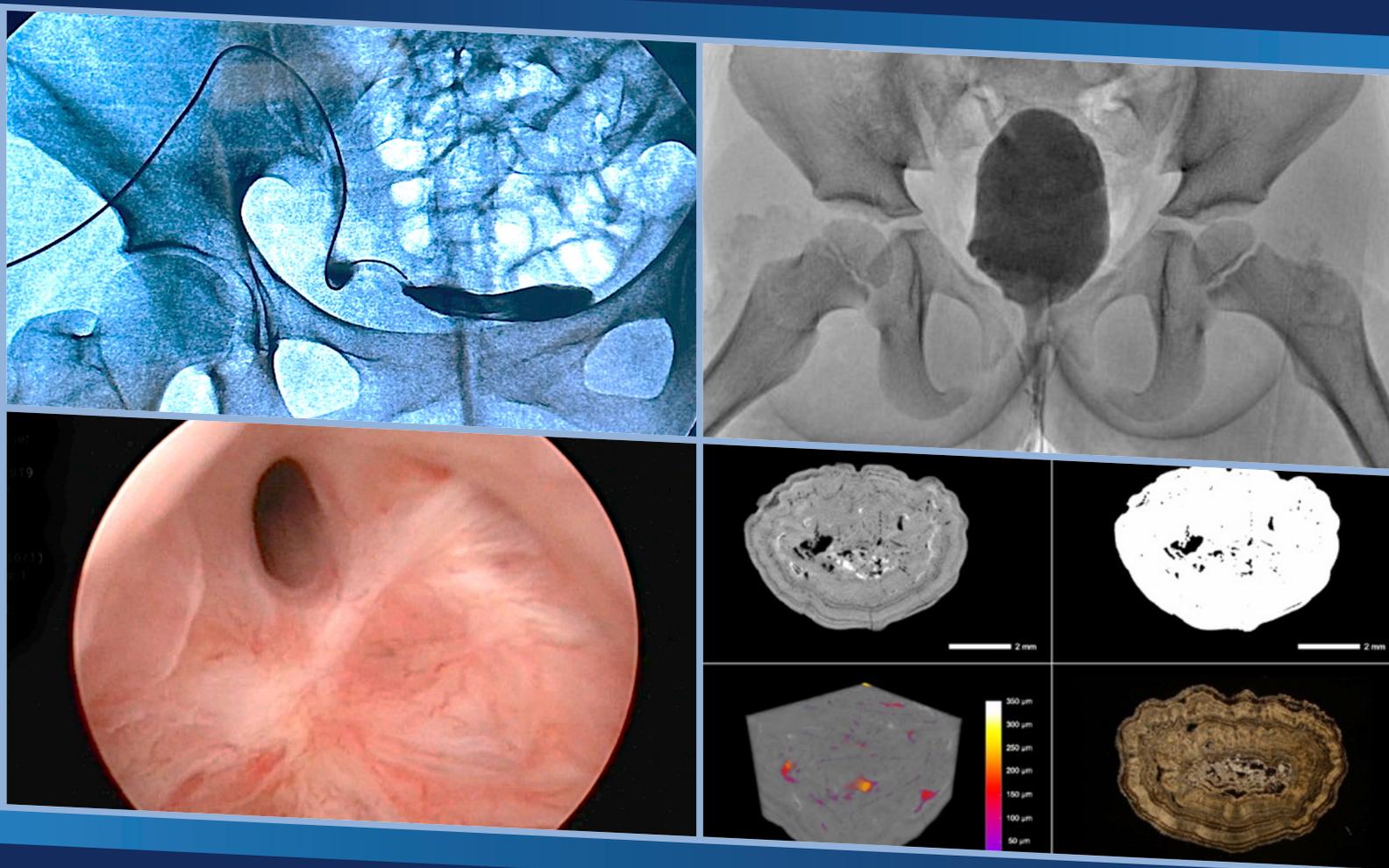


# ВЕСТНИК УРОЛОГИИ

ВЫПУСК 4 | ТОМ 12 | АВГУСТ 2024  
ISSUE 4 | VOL. 12 | AUGUST 2024

UROLOGY HERALD



Сравнение результатов  
активного хирургического  
лечения и серийного  
стентирования при  
мочекаменной болезни  
у беременных

*Comparison of the results of active  
surgical treatment and serial stenting  
for urolithiasis in pregnant women*

Мультимодальный анализ  
почечных камней для  
поиска новых биомаркеров  
мочекаменной болезни

*Multimodal analysis of renal  
stones to explore new biomarkers  
of urolithiasis*

Замещение протяжённых  
стриктур мочеточника  
у детей: мультицентровой  
опыт выполнения  
аппендикопластики

*Replacement of extended ureteral  
strictures in children: a multicenter  
experience with appendicoplasty*



## 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

6 выпусков в год

## Тип доступа

Platinum Open Access

## Форма распространения

Сетевая

## Лицензия

Creative Commons Attribution 4.0 License

## Дата выхода

26 августа 2024

Журнал издаётся при поддержке профессиональной организации «Ассоциация урологов Дона»

## 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**  
д.м.н., проф. (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. Ильяхш**  
к.м.н. (Ростов-на-Дону, Россия)

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

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

### НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

**Мочечнокаменная 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. Кульчавена**  
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**  
д.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**, д.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



Scopus

Журнал индексируется  
в международной базе  
данных Scopus



## 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

6 issues per year

## Access type

Platinum Open Access

## Distribution form

Online

## License

Creative Commons Attribution 4.0 License

## Release date

August 26, 2024

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

## 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

2024 VOL. 12 NO. 4



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

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

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

## CHIEF EDITOR

**Vladimir P. Glukhov**  
M.D., Dr.Sc.(Med), 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., Dr.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., Dr.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)



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 indexed in the international Scopus database

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Ш.А. Аббосов, А.Б. Шомаруфов, Д.Р. Аминова*  
**Безопасность и эффективность трансуретральной баллонной дилатации у пациентов с рецидивирующей контрактурой шейки мочевого пузыря после трансуретральной хирургии** 5
- И.А. Хрипун, Р.С. Исмаилов, И.И. Белоусов, Х.С. Ибишев, М.И. Коган*  
**Длина САG-тринуклеотидного повтора гена рецептора андрогенов влияет на функцию эндотелия у мужчин с гипогонадизмом и сахарным диабетом 2 типа** 14
- А.И. Волнухин, Д.Ю. Пушкарь, В.А. Малхасян*  
**Анализ предпочтений пациентов относительно метода дренирования мочевого пузыря при острой задержке мочи, обусловленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы** 23
- Ш.Н. Галимов, Э.Ф. Галимова, И.Р. Гилязова, И.Д. Громенко, Ю.Ю. Громенко, Д.Д. Громенко, К.Ш. Галимов, В.Д. Котенко, Т.З. Ткешелашвили, Г.Р. Абдеева, П.Ф. Литвицкий, В.Н. Павлов*  
**Экспрессия экзосомальных микроРНК miR-34a и miR-210 при мужском бесплодии: связь с морфокинетическими параметрами и фрагментацией ДНК сперматозоидов** 34
- М.М. Ирицян, А.А. Клименко, А.А. Манцов, И.-Н.К. Сунджиков, А.П. Бут, Р.А. Рахматов, М.В. Присмакова, Э.М. Алекберов, С.В. Котов*  
**Оценка донорского участка ротовой полости в раннем и позднем послеоперационном периоде при аугментационной и заместительной уретропластике** 43
- Г.В. Ковалев, И.А. Лабетов, Р.Р. Шакирова, Д.Д. Шкарупа*  
**Оценка эффективности пептидного регулятора Везустен в лечении синдрома гиперактивного мочевого пузыря** 50
- О.Ю. Нестерова, М.Г. Варенцов, Н.А. Олейникова, А.А. Стригунов, И.А. Жестков, Д.А. Охоботов, Д.М. Камалов, Н.И. Сорокин, А.А. Камалов*  
**Согласованность результатов гистологического исследования биопсии простаты и операционного материала после радикальной простатэктомии при раке предстательной железы: предикторы повышения градации опухоли по Gleason** 57
- П.Ю. Низин, Р.А. Перов, А.А. Неменов, С.В. Котов*  
**Сравнение результатов активного хирургического лечения и серийного стентирования при мочекаменной болезни у беременных** 67
- П.П. Палаткин, Н.Г. Коновалова, О.В. Жатько*  
**Нарушения мочеиспускания у пациентов с органической патологией головного мозга** 75
- К.С. Скрупский, К.Б. Колонтарев, А.В. Говоров, В.В. Дьяков, А.М. Лукин, Б.И. Джумабаев, Д.Ю. Пушкарь*  
**Первый опыт применения хирургического средства Лимфоблок для профилактики развития лимфогенных осложнений при робот-ассистированной радикальной простатэктомии и тазовой лимфаденэктомии** 82

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- М.П. Корчагин, А.В. Говоров, А.О. Васильев, И.О. Грицков, Д.Ю. Пушкарь*  
**Нейросети в онкоурологии** 91
- С.В. Котов, О.В. Гаина*  
**Реконструкция протяжённых дефектов мочеточников с использованием участков тонкой и толстой кишки** 102
- С.В. Котов, И.С. Павлов, Н.Д. Корочкин, Э.М. Алекберов*  
**Аппаратное обрезание крайней плоти: преимущества, выбор устройства и хирургическая техника** 114
- Е.О. Попова, С.Ю. Ткачев, А.К. Карпенко, Ю.А. Ли, П.А. Числов, С.Х. Али, А.М. Дымов, А.З. Винаров, А.А. Акованцева, Б.П. Ершов, Д.А. Голуб, М.Д. Щеклеина, Г.Ю. Галечян, Д.А. Богоедов, Э.Р. Гафарова, Р.Э. Мусаэлян, П.С. Тимашев*  
**Мультиомодальный анализ почечных камней для поиска новых биомаркеров мочекаменной болезни** 121

## ОБМЕН ПРАКТИЧЕСКИМ ОПЫТОМ

- Б.Г. Гулиев, Б.К. Комяков, Ж.П. Авазханов, О.Ш. Абдурахманов*  
**Лапароскопическая пластика мочеточника пересаженной почки здоровым нативным мочеточником** 135
- И.М. Каганцов, К.И. Пелих, В.И. Дубров, В.В. Сизонов, О.С. Шмыров, Е.А. Контратьева*  
**Замещение протяжённых стриктур мочеточника у детей: мультицентровой опыт выполнения аппендикопластики** 145

## ОБЗОРЫ ПУБЛИКАЦИЙ - ТЕКУЩЕЕ МНЕНИЕ

- И.А. Рожков, П.В. Булычкин*  
**Рак мочевого пузыря: вопросы, требующие дополнительного изучения** 155

## ORIGINAL ARTICLES

- Sh.A. Abbosov, A.B. Shomarufov, D.R. Aminova*  
**Transurethral balloon dilation safety and efficacy in patients with recurrent bladder neck contracture after transurethral interventions** 5
- I.A. Khripun, R.S. Ismailov, I.I. Belousov, K.S. Ibishev, M.I. Kogan*  
**Androgen receptor gene CAG-trinucleotide repeat length affects function of endothelium in men with hypogonadism and type 2 diabetes mellitus** 14
- A.I. Volnukhin, D.Yu. Pushkar, V.A. Malkhasyan*  
**Bladder drainage methods for acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia: patient-preference analysis** 23
- S.N. Galimov, E.F. Galimova, I.R. Gilyazova, I.D. Gromenko, Y.Yu. Gromenko, D.D. Gromenko, K.Sh. Galimov, V.D. Kotenko, T.Z. Tkeshelashvili, G.R. Abdeeva, P.F. Litvitsky, V.N. Pavlov*  
**Expression of exosomal microRNAs miR-34a and miR-210 in male infertility: relationship with morphokinetic parameters and sperm DNA fragmentation** 34
- M.M. Iritsyan, A.A. Klimentov, A.A. Mantsov, I.-N.K. Suyundikov, A.P. But, R.A. Rakhmatov, M.V. Prismaikova, E.M. Alekberov, S.V. Kotov*  
**Oral donor site evaluation in the early and late postoperative periods for augmentation and replacement urethroplasty** 43
- G.V. Kovalev, I.A. Labetov, R.R. Shakirova, D.D. Shkarupa*  
**The peptide regulator Vezusten in the management of overactive bladder syndrome: an efficacy evaluation** 50
- O.Yu. Nesterova, M.G. Varentsov, N.A. Oleynikova, A.A. Strigunov, I.A. Zhestkov, D.A. Okhobotov, D.M. Kamalov, N.I. Sorokin, A.A. Kamalov*  
**Consistency between Gleason score of prostate biopsy and radical prostatectomy: predictors of increased tumour grading** 57
- P.Yu. Nizin, R.A. Perov, A.A. Nemenov, S.V. Kotov*  
**Comparison of the results of active surgical treatment and serial stenting for urolithiasis in pregnant women** 67
- P.P. Palatkin, N.G. Konovalova, O.V. Zhatko*  
**Urinary disorders in patients diagnosed with organic brain pathology** 75
- K.S. Skrupskiy, K.B. Kolontarev, A.V. Govorov, V.V. Dyakov, A.M. Lukin, B.I. Dzhumabaev, D.Yu. Pushkar*  
**Lymphoblock surgical solution for the prevention of lymphogenic complications during robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy: first-use experience** 82

## REVIEW ARTICLES

- M.P. Korchagin, A.V. Govorov, A.O. Vasiliev, I.O. Gritskov, D.Y. Pushkar*  
**Neural networks in oncurology** 91
- S.V. Kotov, O.V. Gaina*  
**Reconstruction of extended ureteral defects using sections of the ileum and colon** 102
- S.V. Kotov, I.S. Pavlov, N.D. Korochkin, E.M. Alekberov*  
**Device-based circumcision: advantages, choice of device and surgical technique** 114
- E.O. Popova, S.Y. Tkachev, A.K. Karpenko, Y.A. Lee, P.A. Chislov, S.H. Ali, A.M. Dymov, A.Z. Vinarov, A.A. Akovantsveva, B.P. Ershov, D.A. Golub, M.D. Schekleina, G.Y. Galechyan, D.A. Bogoedov, E.R. Gafarova, R.E. Musaelyan, P.S. Timashev*  
**Multimodal analysis of renal stones to explore new biomarkers of urolithiasis** 121

## EXCHANGE OF PRACTICAL EXPERIENCE

- B.G. Guliev, B.K. Komyakov, Z.P. Avazkhanov, O.Sh. Abdurakhmanov*  
**Laparoscopic ureteroplasty of a transplanted kidney using a healthy native ureter** 135
- I.M. Kagantsov, K.I. Pelikh, V.I. Dubrov, V.V. Sizonov, O.S. Shmyrov, E.A. Konratyeva*  
**Replacement of extended ureteral strictures in children: a multicenter experience with appendicoplasty** 145

## CURRENT STATE-OF-THE-ART

- I.A. Rozhkov, P.V. Bulychkin*  
**Bladder cancer: issues requiring further research** 155

UDC 616.624-007.271-036.87-089.819.5  
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2024-12-4-5-13>



## Transurethral balloon dilation safety and efficacy in patients with recurrent bladder neck contracture after transurethral interventions

© Shukhrat A. Abbosov<sup>1,2</sup>, Azizbek B. Shomarufov<sup>1,2</sup>, Dilafruz R. Aminova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tashkent Medical Academy [Tashkent, Uzbekistan]

<sup>2</sup>Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Urology [Tashkent, Uzbekistan]

### Abstract

**Introduction.** Currently, urologists are divided on which method is most effective for treating bladder neck contracture (BNC) after surgery: transurethral resection (TUR) or incision.

**Objective.** The study aimed to assess the balloon dilation safety and success in patients with recurrent bladder neck contracture (BNC) after endoscopic surgery for benign prostatic hyperplasia (BPH).

**Materials & Methods.** This study involved 110 patients with recurrent BNC after transurethral interventions for BPH. All patients underwent TUR of the bladder neck and were divided into 2 groups: group A (n = 45) included men who, after TUR, additionally underwent repeated balloon dilation, while the control group B (n = 65) included men who were treated with alpha-blockers alone.

**Results.** In 9 months after TUR and 3 months after the fourth balloon dilation procedure in group A, the mean international prostate symptom score (IPSS) decreased from  $20.1 \pm 8.4$  to  $17.2 \pm 7.4$ , and the IPSS-quality of life (QoL) was  $4.2 \pm 1.2$  ( $p > 0.05$ ). In group B, they were  $21.7 \pm 7.7$  and  $4.7 \pm 1.1$  ( $p > 0.05$ ), respectively. Additionally, the mean flow rate in group A was  $13.2 \pm 5.4$  ml/s, while in group B, it was  $8.7 \pm 4.9$  ml/s ( $p < 0.05$ ). There was a significant decrease in the post-void residual urine volume (PVR) from  $76.2 \pm 96.1$  ml to  $37.6 \pm 55.1$  ml in group A, whereas, in group B, it increased from  $63.0 \pm 36.9$  ml to  $79.4 \pm 71.6$  ml ( $p > 0.05$ ). Also, 28.0% of patients of group B, and 13.3% of patients of group A underwent repeated TUR of the bladder neck in 9 months follow-up period ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Balloon dilation procedure is a relatively safe less invasive procedure and can reduce the BNC recurrence rate and consequently the rate of repeated transurethral interventions.

**Keywords:** bladder neck contracture; benign prostatic hyperplasia; balloon dilation; transrectal ultrasound

**Financing.** The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical statement.** The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study was approved by the Ethical Committees of Medical Research and Educational Centre of Lomonosov Moscow State University (MREC, Moscow, Russia) (№ 1/21 from 25.01.2019) and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Urology (RSSPMCU, Tashkent, Uzbekistan) (№ 6 from 01.08.2021). **Informed consent.** Patient signed informed consent to publish their data.

**Authors' contribution:** Sh.A. Abbosov — scientific supervision; A.B. Shomarufov — scientific editing, research concept; D.R. Aminova — literature review, drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Shukhrat A. Abbosov; shuhrat0770@mail.ru

**Received:** 01/23/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

**For citation:** Abbosov S.A., Shomarufov A.B., Aminova D.R. Transurethral balloon dilation safety and efficacy in patients with recurrent bladder neck contracture after transurethral interventions. *Urology Herald*. 2024;12(4):5-13. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-5-13.

## Безопасность и эффективность трансуретральной баллонной дилатации у пациентов с рецидивирующей контрактурой шейки мочевого пузыря после трансуретральной хирургии

© Шухрат А. Аббосов<sup>1,2</sup>, Азизбек Б. Шомаруфов<sup>1,2</sup>, Дилафруз Р. Аминова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ташкентская медицинская академия [Ташкент, Узбекистан]

<sup>2</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии [Ташкент, Узбекистан]

## Аннотация

**Введение.** В настоящее время урологи расходятся во мнении, какой метод лечения контрактуры шейки мочевого пузыря (КШМП) является наиболее эффективным: трансуретральная резекция (ТУР) или разрез.

**Цель исследования.** Оценить безопасность и эффективность баллонной дилатации у пациентов с рецидивирующей контрактурой шейки мочевого пузыря после эндоскопического лечения доброкачественной гиперплазии простаты (ДГП).

**Материалы и методы.** В исследование включено 110 пациентов с рецидивом КШМП после трансуретральных вмешательств по поводу ДГП. Все пациенты перенесли трансуретральную резекцию (ТУР) шейки мочевого пузыря и были разделены на 2 группы: в группу А (n = 45) вошли мужчины, которым после ТУР дополнительно проводилась повторная баллонная дилатация, а в контрольную группу В (n = 65) — мужчины, получавшие только альфа-блокаторы.

**Результаты.** Через 9 месяцев после ТУР и через 3 месяца после четвертой процедуры баллонной дилатации в группе А средний балл по международной шкале простатических симптомов (IPSS) снизился с  $20,1 \pm 8,4$  до  $17,2 \pm 7,4$ , а показатель качества жизни (QoL) по шкале составил  $4,2 \pm 1,2$  ( $p > 0,05$ ). В группе В эти показатели составили  $21,7 \pm 7,7$  и  $4,7 \pm 1,1$  ( $p > 0,05$ ), соответственно. Кроме того, средняя скорость потока мочи в группе А составила  $13,2 \pm 5,4$  мл/с, а в группе В —  $8,7 \pm 4,9$  мл/с ( $p < 0,05$ ). Наблюдалось значительное снижение объёма остаточной мочи после мочеиспускания с  $76,2 \pm 96,1$  мл до  $37,6 \pm 55,1$  мл в группе А, в то время как в группе В он увеличился с  $63,0 \pm 36,9$  мл до  $79,4 \pm 71,6$  мл ( $p > 0,05$ ). Кроме того, 28,0% пациентов группы В и 13,3% пациентов группы А подверглись повторной ТУР шейки мочевого пузыря через 9 месяцев наблюдения ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Процедура баллонной дилатации является относительно безопасной и менее инвазивной процедурой и может снизить частоту рецидивов КШМП, а следовательно, и частоту повторных трансуретральных вмешательств.

**Ключевые слова:** трансректальное ультразвуковое исследование; доброкачественная гиперплазия предстательной железы; баллонная дилатация; контрактура шейки мочевого пузыря

**Финансирование.** Исследование не спонсировалось. **Конфликт интересов.** Авторы не заявляют о конфликте интересов. **Этическое заявление.** Исследование проводилось в соответствии с предписаниями Хельсинкской декларации (пересмотрено в Форталезе, Бразилия, октябрь 2013 года). **Этическое одобрение.** Исследование одобрено этическими комитетами Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова (МНОЦ, Москва, Россия) (№ 1/21 от 25 января 2019 года) и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии (РССПМЦУ, Ташкент, Узбекистан) (№ 6 от 01 августа 2021 года). **Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Вклад авторов:** Ш.А. Аббосов — научное руководство; А.Б. Шомаруфов — научное редактирование, концепция исследования; Д.Р. Аминова — обзор литературы, подготовка рукописи.

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

**Поступила в редакцию:** 23.01.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

**Для цитирования:** Аббосов С.А., Шомаруфов А.Б., Аминова Д.Р. Безопасность и эффективность трансуретральной баллонной дилатации у пациентов с рецидивирующей контрактурой шейки мочевого пузыря после трансуретральной хирургии. *Вестник урологии*. 2024;12(4):5-13. (In Eng.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-5-13.

## Introduction

Transurethral resection of the prostate (TURP) and endoscopic enucleation is currently considered the most effective [1 – 6], mastered, and available standards of surgical correction of bladder outlet obstruction [7]. The operation has been used in clinical practice for more than 50 years and is recognized as an effective, relatively safe method of treating patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) of medium size and is accompanied by a small number of such short term postoperative complications as minor bleeding (is observed in approximately 1.7% to 8.2% of cases), and TUR syndrome (occurs in up to 1.1% of cases) and a short length of hospital stay [4, 8]. Nevertheless, the long-term sclerotic changes in the bladder neck that occur after endoscopic procedures on the prostate

require repeated surgical interventions, which significantly reduce the quality of life of patients and negatively affect the state of the male genitourinary system.

It should be noted that with TURP performed in a small volume of BPH, complications occur in 15% of cases and include bleeding, urethral stricture (which is detected in 2.2 – 9.8% of cases), and subsequent sclerosis (ranging from 0.3% to 9.1% of cases) [9 – 11]. One of the reasons for the fibrosis the formation is the extended resection of tissues in the bladder neck, which can be the cause of narrowing or deformity [12].

The treatment of sclerosis is a difficult task [13], even for experienced urologists, as often several interventions have to be performed to correct the bladder outlet obstruction [14]. As a rule, the following endoscopic methods are

used: dilation, image-guided urethrotomy, and bladder neck resection. After such interventions, urinary incontinence is common, which worsens the quality of life of patients [15, 16].

Currently, there is no consensus among urologists regarding which method is advisable for postoperative stricture of the posterior urethra / bladder neck (bladder neck contracture — BNC): TUR or incision. Therefore, we aimed to assess the results of transurethral balloon dilation of the bladder neck in patients with recurrent BNC after endoscopic surgeries for BPH.

### Materials and Methods

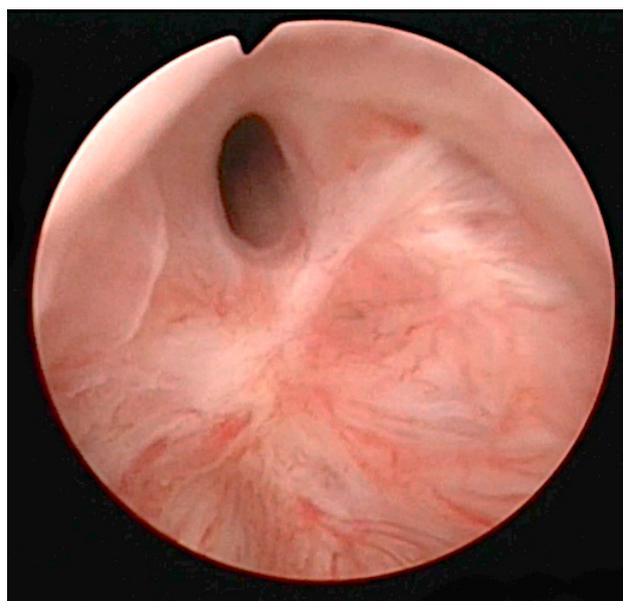
**Study Design.** This prospective non-randomized multicentre study was approved by the Institutional Local Ethical Committees of Medical Research and Educational Centre of Lomonosov Moscow State University (MREC, Moscow, Russia) (№ 1/21 from 25.01.2019) and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Urology (RSSPMCU, Tashkent, Uzbekistan) (№ 6 from 01.08.2021) which was conducted following the Declaration of Helsinki and the Good Clinical Practice guidelines. All patients signed an appropriate informed consent.

**Patients.** In total 173 patients underwent TURP and laser enucleation underwent TUR underwent TUR of the bladder neck using electro- (bipolar) and laser energy during the period from April 2019 to August 2022 at the MREC and RSSPMCU.

The criteria for the inclusion of patients in the study were the presence of BNC formed after TURP and endoscopic enucleation of the BPH.

35 patients who underwent surgeries for malignant neoplasms of the prostate were excluded from the study. 13 patients were excluded because of post-traumatic urethral strictures and 15 patients were excluded because of post-inflammatory urethral strictures. As a result, 110 patients were included in our study. After the intervention, the patients were randomized into two groups: group A (n = 45) included men who additionally underwent transurethral balloon dilation after TUR of the bladder neck, while control group B (n = 65) included men who received conservative therapy alone with alpha-blockers (tamsulosin 0.4 mg o.d.).

All patients, in addition to routine clinical and laboratory studies, underwent uroflowm-

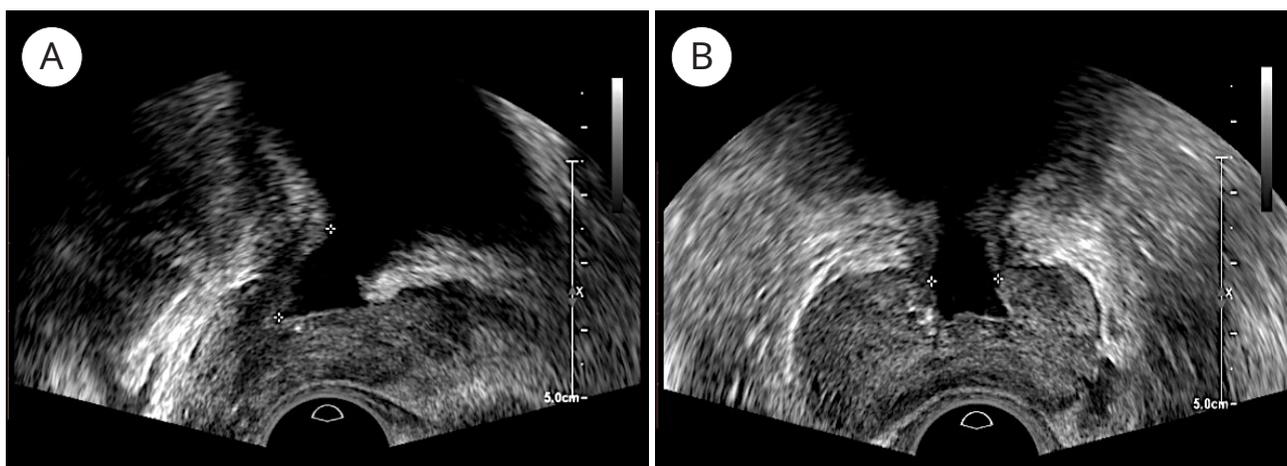


**Figure 1.** Cystoscopic view of bladder neck contracture

etry before surgery, and the volume of residual urine (PVR) was also measured. Transrectal ultrasonography (TRUS) of the prostate was performed. Narrowing (sclerosis) of the bladder neck was confirmed by urethrocytoscopy (Fig. 1).

**Balloon dilation technique.** To assess the condition of the bladder neck before balloon dilation, prostate TRUS was performed, and the condition of the prostate was assessed by visualizing it in a longitudinal and cross-section. For the transrectal ultrasound diagnostic system, EPIQ 7 (Koninklijke Philips N.V. — Philips Medical Systems Nederland B.V., Heerlen, The Netherlands) with an intracavitary probe (4 – 10 MHz) was utilized. The length of the bed of the removed BPH, the anteroposterior dimension in the widest part, the bilateral dimension in the widest part, the volume of the defect, and the anteroposterior dimension of the bladder neck were measured (Fig. 2).

After the introduction of Cathejell® with Lidocaine 12.5 gr. anesthetic gel into the urethra, a balloon-type urethral catheter — 3-way Dufour Rusch® SoftSimplastic (Teleflex Medical Europe, Ltd., Dublin, Ireland) with an increased capacity was inserted through the urethra into the lumen of the bladder. The best approach, in our opinion, for this procedure is an 18 Fr balloon catheter, the diameter of which allows it to pass through the narrowed part of the urethra and the elasticity of which is sufficient to dilate the fibrotic ring of the bladder neck. Balloon dilation was



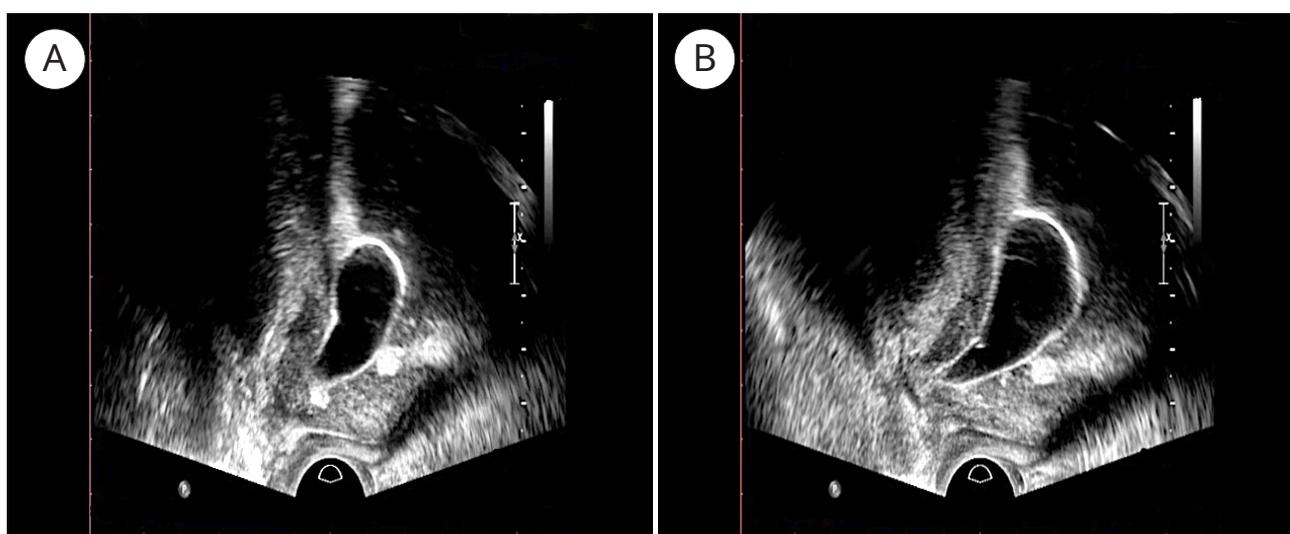
**Figure 2.** TRUS picture of the prostate and bed of the removed BPH: A — longitudinal section; B — cross-section

performed with a bladder volume of at least 150 ml.

Under TRUS control, the balloon of the urethral catheter was placed into the lumen of the bladder neck so that the widest part of the balloon was localized around the fibrotic ring of the bladder neck and inflated to a size slightly larger than the diameter of the bed of the removed BPH so that the walls of the balloon exerted pressure on the fibrotic ring. The balloon was left in this position for 5 minutes, during which, due to the property of elasticity, the balloon tended to take the shape characteristic of the inflated state and eliminate the compression, due to which gentle elastic stretching and tearing of the fibrotic ring of the bladder neck occurred. Next, a similar manipulation was performed by moving the

balloon to the bed of the removed BPH (Fig. 2). Then the balloon was completely deflated and removed from the bladder cavity. The approximate procedure duration was 15 – 20 minutes.

To evaluate the results of the performed procedure, the measurements of the length of the removed BPH bed, the anteroposterior size in the widest part, the bilateral size in the widest part, the anteroposterior size, and the volume of the bladder neck defect were repeated. The results of both measurements reflect the state of the neck before and after the manipulation, that is, they visualize the dilating effect of the procedure. This study allowed us to assess the individual dynamics of the functional state of the bladder neck according to the above indicators. After the completion of the manipulation, uroflowmetry



**Figure 3.** TRUS guided balloon dilation procedure (arrow — balloon of the catheter located around the bladder neck fibrotic ring): A — after the inflation of the balloon (5 ml); B — after the 5-minute exposition

was performed to control the urodynamic status of the patient.

Recurrence of BNC was defined as decreased urinary flow rate, incomplete bladder emptying, increased PVR, the obstructive pattern on the uroflow study, increased IPSS-score.

Balloon dilation was performed in several sessions until the desired effect was obtained, and the results of stretching the bladder neck were consolidated. The patient underwent repeated balloon dilation interventions in 1, 2, 3, and 6 months after TUR of the bladder neck.

**Statistical Analysis.** Statistical data analyzed in MS Excel 2016 Microsoft Office Excel 365 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) and IBM SPSS© Statistics 20.0 (SPSS: An IBM Company, IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA) statistical packages. The analysis of the obtained values distribution normality was carried out according to the one-sample Kolmogorov-Smirnov Z criterion. When a distribution is normal, the mean values for the groups are presented as a sample mean value and standard deviation — M (S), and when it differs from normal, as a median with 25 – 75% quartiles. The significance of differences between groups is calculated using Students (t) tests for means, Mann-Whitney, and Wilcoxon for medians and ranks; differences are considered significant at  $p < 0.05$ .

## Results

**Patients and Treatment.** In total 110 patients were randomly divided into group A (n = 45) men who underwent balloon dilation after TUR, and control group B (n = 65) men who received conservative therapy only.

The main baseline clinical and anamnestic characteristics of the patients are shown in table 1.

**Clinical Outcome.** In 1 month after the 1st balloon dilation procedure, the main parameters (uroflowmetry, PVR, IPSS, IPSS-QoL) of the patients of group A improved significantly ( $p < 0.05$  for all). There was a statistically significant difference between groups after treatment in all parameters, except for IPSS (Tabl. 2), i.e. in patients of group A, these parameters were significantly better.

However, a slight worsening of the studied parameters was observed in group A beginning from 3 months after the TUR and this tendency saved till the end of the follow-up. But in comparison with the parameters of patient of the group B given worsening was not so significant. Significant deterioration in 3 months after TURP developed in 4 (8.8%) patients in group A, whereas in group B, deterioration was observed in 12 (18,5%) patients ( $p < 0.05$ ). This indicator was 20% (9 patients) and 35% (23 patients) in groups A and B after 9 months, respectively ( $p < 0.05$ ).

**Table 1.** Baseline clinical parameters of patients

Groups	Mean age, years	Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	Prostate volume (before BPH surgery), cm <sup>3</sup>	Urinary tract infections, n (%)	Number of prior interventions, mean ± SD	Type 2 diabetes mellitus, n (%)	Ischemic heart disease, n (%)
Group A (n = 45)	65.7 ± 11.6	27.3 ± 3.9	40.7 ± 9.3	28 (62.2%)	2.2 ± 1.1	9 (20%)	16 (35.5%)
Group B (n = 65)	63.7 ± 12.8	25.6 ± 7.5	42.4 ± 10.9	43 (66%)	2.7 ± 2.4	14 (21.5%)	28 (43%)
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

**Table 2.** Dynamics of some parameters in the groups after balloon dilation of the bladder neck

Groups	Indicators	Before	Check-up 1*	Check-up 2*	Check-up 3*	Check-up 4*
Group A (n = 45)	IPSS	20.1 ± 8.4	13.4 ± 5.8**	14.5 ± 6.2	13.7 ± 7.9**	17.2 ± 7.4**
	IPSS-QoL	4.4 ± 1.0	2.7 ± 0.8**	3.4 ± 1.2**	3.4 ± 1.3**	4.2 ± 1.2**
	Q max (ml/s)	7.8 ± 2.9	14.6 ± 4.4	12.1 ± 3.1	10.1 ± 3.1	13.2 ± 5.4**
Group B (n = 65)	PVR (ml)	76.2 ± 96.1	15.8 ± 12.7**	16.7 ± 11.5**	31.3 ± 36.9*	37.6 ± 55.1**
	IPSS	18.6 ± 6.7	16.7 ± 6.1	16.8 ± 6.5	19.0 ± 8.4	21.7 ± 7.7
	IPSS-QoL	4.2 ± 0.9	3.7 ± 0.7	4.4 ± 1.1	4.3 ± 1.1	4.7 ± 1.1
Group B (n = 65)	Q max (ml/s)	8.2 ± 4.3	13.7 ± 6.1	10.7 ± 4.9	8.9 ± 4.5	8.7 ± 4.9
	PVR (ml)	63.0 ± 36.9	33.7 ± 22.6	56.7 ± 84.5	65.2 ± 46.7	79.4 ± 71.6

**Note.** \* Check-up 1 – 2 months after TUR and 1 month after the 1st balloon dilation procedure; Check-up 2 – 3 months after TUR and 1 month after the 2nd balloon dilation procedure; Check-up 3 – 4 months after TUR and 1 month after the 3rd balloon dilation procedure; Check-up 4 – 9 months after TUR and 3 months after the 4th balloon dilation procedure; \*\* —  $p < 0.05$ , between Group A and B

**Table 3.** Parameters in the groups after balloon dilation of the bladder neck, who had a recurrence

Groups	Rate (%)	IPSS	IPSS-QoL	Q <sub>max</sub> (ml/s)	PVR (ml)
Group A (n = 45)	6 (13.3%)	31.33 ± 1.63	5.33 ± 1.21	2.96 ± 0.61	169.17 ± 42.24
Group B (n = 75)	21 (32.3%)	29.89 ± 0.61	5.14 ± 0.15	3.35 ± 0.17	187.38 ± 27.69
P		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

In 9 months after TURP of the bladder neck and 3 months after the 4th balloon dilation, the average maximum urine flow rate in group A was  $13.2 \pm 5.4$  ml/s, while in group B this parameter was  $8.7 \pm 4.9$  ml/s. Also, in group A, a significant decrease in the PVR was revealed — from  $76.2 \pm 96.10$  to  $37.6 \pm 55.1$  ml, and in group B this indicator decreased from  $63.0 \pm 36.9$  to  $79.4 \pm 71.6$  ml (Tabl. 2).

During the follow-up period, recurrence of BNC developed in 27 patients (24.5%) of both groups. All of them underwent repeated TUR of the bladder neck. In 8 patients (7 from group B, 1 from group A) recurrence was observed in 3 months after TUR. In 12 patients (9 from group B, 3 from group A) recurrence developed after 6 months, whereas in 7 patients (5 from group B, 2 from group A) BNC recurred after 9 months. The main parameters of the patients with BNC recurrence are given in table 3.

#### Adverse Events and Complication Rates.

Balloon dilation procedures were accompanied by a less amount of light to moderate complications. Acute urinary retention developed only in 1 (2.2%) case, which was resolved with indwelling catheterization for 48 hours. In 2 (4.4%) patients acute orchiepididymitis was observed and treated successfully with antibacterial drugs. In 14 (31.1%) men in group A, haematuria was determined, which did not require the use of hemostatic drugs and was not accompanied by a decrease in haemoglobin in the peripheral blood, in 4 (8.8%) patients' short-term urethrorrhagia occurred which resolved without additional therapy. Dysuria was observed in 8 (17,8%) patients, which resolved without treatment. There were no severe surgical complications in group A according to the Clavien-Dindo scoring system that required repeated intervention during the 90-day postoperative period.

#### Discussion

Despite the fact that, in recent years, new endoscopic methods of treatment of patients with BPH have been developed and introduced into practice, including bipolar resection (B-

TURP) and laser enucleation, the complications' rate after these surgical interventions remains quite high, including the urethral strictures (2.2 – 9.8%) and BNC (0.3 – 9.2%) [15]. Contracture of the bladder neck significantly worsens the long-term results of TURP and the quality of life of patients, who often undergo repeated and painful surgical interventions without obtaining the desired result. Therefore, the treatment of this category of patients is a serious clinical problem, which is reflected in the fact that various methods of treatment are proposed, such as deep lateral incisions of the urethral wall using a cold knife or laser, bipolar vaporization of the bladder neck, an incision with an intravesical injection of mitomycin C and T-plasty, and finally, balloon dilation and reconstructive surgery [17]. However, all of these methods of treatment are associated with a significant frequency of relapses, and urologists continue to search for the best method, preferably minimally invasive, to eliminate postoperative BNC. In this light, a promising direction is the application of the balloon dilation technique, which is successfully used in practice as an alternative method of treating urethral strictures. To our knowledge, we are the first contributors to the evidence for this method application.

It is believed that sclerosis usually occurs after resections performed on the small prostate (< 30 g) and that such sclerosis is a consequence of tissue ischemia [9, 15]. Therefore, the indications for performing TURP in cases of small prostate size should be treated very cautiously. In our study, the mean prostate size was also small ( $41,5 \pm 9,3$  g).

Steenkamp et al. studied the results of using dilation and internal urethrotomy as a treatment for postoperative urethral strictures. The authors did not find a significant difference in the effectiveness of the methods used; however, they emphasized that the procedures are less effective with an increase in the length of the stricture and recommend dilation or internal optical urethrotomy for strictures no more than 2 cm in length. In this observation, the recurrence rate 12 months af-

ter the intervention was approximately 40% in patients with urethral strictures less than 2 cm in length and 80% in patients with a length of 4 cm [18]. According to our results, the recurrence rate of BNC was 24,5% (27 out of 110) during 9 months follow-up.

Transurethral balloon dilation is easy to perform and less invasive than cold knife incision, and the advantage of balloon dilation is the lower risk of urethral injury. The most frequent complications, which can occur in up to 20% of cases after urethrotomy, are perineal hematomas and bleeding from the urethra, which requires additional interventions [18, 19]. It is also should be noted that urinary incontinence is observed in 75% of cases [17]. No cases of urinary incontinence and perineal hematomas were revealed during our study.

The most expedient, easily feasible, and affordable way of eliminating postoperative bladder outlet obstruction is the use of a special catheter with a balloon that allows an increase in the lumen of the urethra [20]. However, the conditions for using this method in the treatment of patients with BNC are the presence of a preserved lumen and the absence of extended urethral strictures. Therefore, when using this method, before the operation, all patients undergo urethrography and urethroscopy to determine the state of the urethra and bladder and the possibility of using balloon dilation. Dilation is usually fast, gives immediate results, and is technically relatively easy to manipulate. It should be noted that dilation involves sequential stretching rather than rupture of the stricture tissue.

There are a lot of reports dedicated to endoscopic balloon dilation of bladder neck around vesicourethral anastomosis after radical prostatectomy [21]. Park et al. reported about 93% of success in 24 patients during at least 12 months [22]. Transurethral balloon dilation also was performed by Ramchandani et al. in patients with postoperative stricture of the prostatic urethra after radical prostatectomy and was successful in 59% (mean, 31.5 months 7 years to 12 months) of cases; the rest of the patients underwent transurethral dissection of the bladder neck. Later, however, these men required a redo of balloon dilation. The author noted that urinary incontinence was found only in one patient who underwent incision of the bladder neck, and no case of incontinence was found in those who underwent balloon dilation [23]. According to

our data, the treatment success rate was 87% during 9-month period and no cases of urinary incontinence were observed.

However, Ramchandani used a “low” pressure cylinder. Ishii used a high-pressure urethral balloon catheter (up to 30 atm) to treat patients with postoperative strictures, which provided a sufficient increase in its volume and led to dilation of the narrowing. It is not clear at this time whether the higher pressure in the balloon is a positive factor, and the expansion is more efficient than using a “regular” balloon. However, on the positive side, forces are applied radially to expand the stricture while avoiding the potentially traumatic moments associated with sequential rigid dilation. The use of this method made it possible to achieve positive results in 80% of cases [24]. We also used a high-pressure urethral catheter (up to 4.9 atm), which made it possible to overcome the resistance of the scar tissue of the bladder neck.

Gelman et al. reported that they applied dilation using a rigid cystoscope, and the position of the balloon was visually monitored. The authors believe that because the procedure is performed with direct imaging, it is more controllable than using wires and avoids false path formation. However, the intervention requires general or spinal anesthesia, and after surgery, there is a need for hospitalization of the patient [25]. The balloon dilation technique we proposed can be performed under TRUS guidance using local anesthetics on an outpatient basis.

Therefore, Vyas et al. retrospectively studied the results of balloon dilation performed in patients with urethral strictures after endoscopic and traditional operations. Patients with stricture lengths less than 1.5 cm were treated under X-ray control. A balloon catheter (Cook Urological, Spencer, Indiana) was inserted into the urethra via a metal guide and pressurized in the balloon until the waist disappeared. It should be noted that we also focused on balloon deformation; however, we performed dilation in two areas, while the abovementioned authors used balloon dilation in one position. After the intervention, the bladder was drained using a urethral catheter, as in our case. The stricture was eliminated in 68.3% of patients [26].

Xie et al. used balloon dilation of urethral strictures under ultrasonographic control. The operation was performed successfully in all

patients without any major complications. The urethral catheter was removed 3 – 4 weeks after surgery. However, the method was used in the treatment of 5 patients with urethral strictures; nevertheless, the authors achieved good results, and the effectiveness of the operation was assessed using urethrocytostcopy [27]. We also used ultrasonography for balloon dilation, whereby we measured the length of the bed of the removed prostate, the anteroposterior dimension in the widest part, the bilateral dimension in the widest part, the volume of the defect, and the anteroposterior dimension of the bladder neck. After dilation, the effectiveness of the manipulation was assessed by the comparison method.

Our study has certain limitations like the small size of the sample with patients who underwent balloon dilation and the short follow-up period. Nevertheless, the findings

are statistically significant, which suggests that they can be extrapolated to the general sample of patients with BNC. Balloon dilation is a promising less invasive procedure that can be applied on an outpatient basis. Of course, further large-scale and well-organized studies are needed to confirm or reject the clinical value of this treatment method.

### Conclusion

1. TRUS-guided transurethral balloon dilation procedure is a relatively safe less invasive procedure.

2. It can reduce the BNC recurrence rate and consequently the rate of repeated transurethral interventions.

3. In some selective cases this method may replace other routine treatment methods such as transurethral incisions or resections.

### References | Список литературы

- Xiang P, Guan D, Du Z, Hao Y, Yan W, Wang Y, Liu Y, Liu D, Ping H. Efficacy and safety of prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Radiol.* 2021;31(7):4929-4946. DOI: 10.1007/s00330-020-07663-2
- Frendl DM, Chen YW, Chang DC, Kim MM. A Claims Based Assessment of Reoperation and Acute Urinary Retention after Ambulatory Transurethral Surgery for Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.* 2021;205(2):532-538. DOI: 10.1097/JU.0000000000001390
- Arcaniolo D, Manfredi C, Vecchia A, Herrmann TRW, Lima E, Mirone V, Fusco F, Fiori C, Antonelli A, Rassweiler J, Liatsikos E, Porpiglia F, De Sio M, Autorino R; EAU Section of Uro-Technology (ESUT) Research Group. Bipolar endoscopic enucleation versus bipolar transurethral resection of the prostate: an ESUT systematic review and cumulative analysis. *World J Urol.* 2020;38(5):1177-1186. DOI: 10.1007/s00345-019-02890-9
- Sun F, Sun X, Shi Q, Zhai Y. Transurethral procedures in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(51):e13360. DOI: 10.1097/MD.00000000000013360
- Zhang Y, Fu C, Wang J, Wu P, Chen X, Hou H, Song X, Cheng W, Wang J, Liu M. Enucleation of the Prostate for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia Using a 980 nm Diode Laser. *J Vis Exp.* 2020;(159). DOI: 10.3791/60532
- Enikeev D, Rapoport L, Gazimiev M, Allenov S, Inoyatov J, Taratkin M, Laukhtina E, Sung JM, Okhunov Z, Glybochko P. Monopolar enucleation versus transurethral resection of the prostate for small- and medium-sized (<80 cc) benign prostate hyperplasia: a prospective analysis. *World J Urol.* 2020;38(1):167-173. DOI: 10.1007/s00345-019-02757-z
- Reale G, Marchioni M, Altieri V, Greco F, De Nunzio C, Destefanis P, Ricciardulli S, Bergamaschi F, Fasolis G, Varvello F, Voce S, Palmieri F, Divan C, Malossini G, Oriti R, Tuccio A, Ruggera L, Tubaro A, Delicato G, Laganà A, Dadone C, De Rienzo G, Ditunno A, Frattini A, Pucci L, Carrino M, Montefiore F, Germani S, Miano R, Schips L, Rabito S, Ferrari G, Cindolo L. Operative profile, safety and functional outcomes after GreenLight laser prostate surgery: results from a 12 months follow-up multicenter Italian cohort analyses. *Minerva Urol Nefrol.* 2020;72(5):622-628. DOI: 10.23736/S0393-2249.20.03597-3
- Ibrahimi A, Ziani I, El Boukili El Makhoukhi Z, El Sayegh H, Benslimane L, Nouini Y. Transurethral resection syndrome: A rare complication of intraperitoneal bladder perforation during transurethral resection of bladder tumor. *Urol Case Rep.* 2020;34:101465. DOI: 10.1016/j.eucr.2020.101465
- Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)—incidence, management, and prevention. *Eur Urol.* 2006;50(5):969-979; discussion 980. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.042
- Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA, Kuntz RM, Madersbacher S, Montorsi F, Speakman MJ, Stief CG. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol.* 2010;58(3):384-397. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.06.005
- Grechenkov A, Sukhanov R, Bezrukov E, Butnaru D, Barbagli G, Vasyutin I, Tivtikyan A, Rapoport L, Alyaev Y, Glybochko P. Risk factors for urethral stricture and/or bladder neck contracture after monopolar transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *Urologia.* 2018;85(4):150-157. DOI: 10.1177/0391560318758195
- Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, Lack N, Stief CG; Urology Section of the Bavarian Working Group for Quality Assurance. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol.* 2008;180(1):246-249. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.058
- Abbosov S.A., Sorokin N.I., Kadrev A.V., Shomarufov A.B., Nesterova O.Y., Akilov F.A., Kamalov A.A. Predictors of bladder neck contracture after transurethral procedure on the prostate. *Urologiya.* 2021;(5):73-77. (In Russian).

- Аббосов Ш.А., Сорокин Н.И., Кадрев А.В., Шомаруфов А.Б., Нестерова О.Ю., Акилов Ф.А., Камалов А.А. Предикторы развития склероза шейки мочевого пузыря после трансуретральных вмешательств на предстательной железе. *Урология*. 2021;(5):73-77.  
DOI: 10.18565/urology.2021.5.73-77
14. Barbaliás D, Lappas G, Ravazoula P, Liourdi D, Kyriazis I, Liatsikos E, Kallidonis P. Evaluation of the Distribution of Paclitaxel After Application of a Paclitaxel-Coated Balloon in the Rabbit Urethra. *J Endourol*. 2018;32(5):381-386.  
DOI: 10.1089/end.2017.0935
15. Reva I.A., Zhivov A.V., Bernikov A.N., Pushkar' D.Yu. Risk factors and correction methods for postoperative vesicourethral anastomotic strictures: literature review. *Cancer Urology*. 2017;13(2):104-112. (In Russian).  
Рева И.А., Живов А.В., Берников А.Н., Пушкарь Д.Ю. Факторы риска развития и методики коррекции послеоперационного стеноза везикоуретрального анастомоза (обзор литературы). *Онкоурология*. 2017;13(2):104-112.  
DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-104-112
16. Favre GA, Alfieri AG, Gil Villa SA, Tobia I, Giudice CR. Bulbomembranous Urethral Strictures Repair After Surgical Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Experience From a Latin American Referral Centre. *Urology*. 2021;147:281-286.  
DOI: 10.1016/j.urology.2020.08.085
17. Abbosov SA, Sorokin NI, Shomarufov AB, Kadrev AV, Ugli N, Khusnidin Z, Mukhtarov ST, Akilov FA, Kamalov AA. Bladder Neck Contracture as a Complication of Prostate Surgery. Alternative Treatment Methods and Prospects (Literature Review). *Urological Science*. 2022;33(2):49-55.  
DOI: 10.4103/UROS.UROS\_127\_21
18. Steenkamp JW, Heyns CF, de Kock ML. Internal urethrotomy versus dilation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomized comparison. *J Urol*. 1997;157(1):98-101.  
PMID: 8976225.
19. Vicente J, Salvador J, Caffaratti J. Endoscopic urethrotomy versus urethrotomy plus Nd-YAG laser in the treatment of urethral stricture. *Eur Urol*. 1990;18(3):166-168.  
DOI: 10.1159/000463901
20. Lee YH, Chiu AW, Huang JK. Comprehensive study of bladder neck contracture after transurethral resection of prostate. *Urology*. 2005;65(3):498-503; discussion 503.  
DOI: 10.1016/j.urology.2004.10.082
21. Mukhtarov Sh.T., Nasirov F.R., Bakhadirkanov M.M., Uralova N.D., Akilov F.A., Mirkhamidov D.Kh., Shomarufov A.B., Abbosov Sh.A., Kasimov S.S. Endoscopic treatment for bulbar-membranous urethral obliteration: evaluation of the efficacy and safety. *Urology Herald*. 2022;10(4):79-87. (In Russian).  
Мухтаров Ш.Т., Насиров Ф.Р., Бахадирханов М.М., Уралова Н.Д., Акилов Ф.А., Мирхамидов Д.Х., Шомаруфов А.Б., Аббосов Ш.А., Касимов С.С. Оценка эффективности и безопасности эндоскопического лечения облитерации бульбарно-мембранозного отдела уретры. *Вестник урологии*. 2022;10(4):79-87.  
DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-79-87
22. Abbosov ShA, Sorokin NI, Shomarufov AB, Kadrev AV, Mikheev KV, Fozilov AA, Nadjimitdinov YS, Ohobotov DA, Giyasov ShI, Mukhtarov ShT, Akilov FA, Kamalov AA. Assessment of the Balloon Dilation Efficiency in Bladder Neck Contracture after Transurethral Interventions on the Prostate. *Urological Science*. 2022;33(3):130-135.  
DOI: 10.4103/UROS.UROS\_148\_21
23. Ramchandani P, Banner MP, Berlin JW, Dannenbaum MS, Wein AJ. Vesicourethral anastomotic strictures after radical prostatectomy: efficacy of transurethral balloon dilation. *Radiology*. 1994;193(2):345-349.  
DOI: 10.1148/radiology.193.2.7972741
24. Ishii G, Naruoka T, Kasai K, Hata K, Omono H, Suzuki M, Kimura T, Egawa S. High pressure balloon dilation for vesicourethral anastomotic strictures after radical prostatectomy. *BMC Urol*. 2015;15:62.  
DOI: 10.1186/s12894-015-0059-9
25. Abbosov Sh.A., Okhobotov D.A., Sorokin N.I., Shomarufov A.B., Shaparov B.M., Nadzhimitdinov Ya.S., Mukhtarov Sh.T., Akilov F.A., Kamalov A.A. Balloon dilatation of cicatricial bladder neck contracture: evaluation of the efficacy after transurethral prostate interventions (preliminary results). *Urology Herald*. 2021;9(1):5-13. (In Russian).  
Аббосов Ш.А., Охоботов Д.А., Сорокин Н.И., Шомаруфов А.Б., Шапаров Б.М., Наджимитдинов Я.С., Мухтаров Ш.Т., Акилов Ф.А., Камалов А.А. Оценка эффективности баллонной дилатации рубцового сужения шейки мочевого пузыря после трансуретральных вмешательств на предстательной железе (предварительные результаты). *Вестник урологии*. 2021;9(1):5-13.  
DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-5-13
26. Vyas JB, Ganpule AP, Muthu V, Sabnis RB, Desai MR. Balloon dilatation for male urethral strictures "revisited". *Urol Ann*. 2013;5(4):245-248.  
DOI: 10.4103/0974-7796.120296
27. Xie TP, Huang XB, Xu QQ, Ye HY, Yang QY, Wang XF. [Balloon dilation by B ultrasound monitoring for treatment of urethral stricture: 5 case reports]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014;46(4):657-658. (In Chinese).  
PMID: 25131490.

#### Information about the authors | Сведения об авторах

**Shukhrat A. Abbosov** — Cand.Sc.(Med) | **Шухрат Анварович Аббосов** — канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-6212-3693>, [shuhrat0770@mail.ru](mailto:shuhrat0770@mail.ru)

**Shukhrat A. Abbosov** — Cand.Sc.(Med) | **Азизбек Баходирович Шомаруфов** — канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-9271-0808>, [doctor.shomarufov@gmail.com](mailto:doctor.shomarufov@gmail.com)

**Dilafruz R. Aminova** | **Дилафруз Рустамовна**  
<https://orcid.org/0009-0005-1729-9429>; [dilafruzaminovaa@gmail.com](mailto:dilafruzaminovaa@gmail.com)

UDC 612.616.31:611-018.74-008:616.69:616.379-008.64]-055.1  
https://doi.org/10.21886/2308-6424-2024-12-4-14-22



## Androgen receptor gene CAG-trinucleotide repeat length affects function of endothelium in men with hypogonadism and type 2 diabetes mellitus

© Irina A. Khripun, Ruslan S. Ismailov, Igor I. Belousov, Khalid S. Ibishev, Mikhail I. Kogan

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

### Abstract

**Introduction.** The influence of the length of the number of CAG repeats in the androgen receptor gene (nCAG AR) on endothelial dysfunction (EnD) is currently understudied.

**Objective.** The study aimed to evaluate the relationship between the nCAG AR and the dynamics of biochemical and ultrasound markers of EnD in men with functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus (T2DM) receiving testosterone replacement therapy (TRT).

**Materials & methods.** This study included 45 hypogonadal men with T2DM, receiving TRT for 1 year. Patients were assessed for carbohydrate and lipid metabolism parameters; total and free T; sex hormone-binding globulin; biochemical markers of EnD (NO, eNOS3, endothelin) and the nCAG AR; brachial artery (BA) vasoreactivity. Patients were divided into 3 groups: group I — 9 men with nCAG AR < 19; group II — 27 men with nCAG AR > 19 – 24; and group III — 9 men with nCAG AR >24.

**Results.** Patients with nCAG AR < 19 exhibited a 2-fold greater and faster increase in BA vasoreactivity on TRT compared to patients with nCAG AR 19-24 and 3-fold greater than men with nCAG AR >24 ( $p < 0.05$ ). Patients with nCAG AR < 19 also demonstrated the most pronounced rise in NO and eNOS3 on TRT compared to men with nCAG AR > 24. Patients with nCAG AR < 19 experienced the most pronounced decreases in weight, waist circumference, and HbA1c on TRT compared to other patients ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The nCAG AR length significantly affects the response to TRT in men with hypogonadism and T2DM. The most significant improvements are seen in patients with short nCAG AR.

**Keywords:** hypogonadism; androgen receptors; type 2 diabetes mellitus; testosterone replacement therapy; CAG repeat; endothelium; endothelial dysfunction; obesity

**Financing.** The research was supported by the non-commercial federal state scientific organization — the Russian Science Foundation (FundRef ID 10.13039/501100006769), under grant No. 14-25-00052. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Ethical approval.** The study was carried out in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013) and guidelines of the Directive 2010/63/EU in Europe. **Ethical statement.** The study design and protocol were reviewed and approved by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University (Protocol No. 13/14 dated September 11, 2014). The trial was registered at the Unified State Information System for Recording Research, Development and Technological Work for Civil Purposes (EGISU-NIOKTR) No. 114090170004. **Informed consent.** All patients gave informed written consent according to protocol also ratified by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University.

**Authors' contribution:** I.A. Khripun — research concept, research design development, data acquisition, data analysis, statistical analysis, drafting the manuscript, funding, material support, final approval; R.S. Ismailov — data analysis, drafting the manuscript, software support & graphics, final approval; I.I. Belousov — literature review, data acquisition, data analysis, statistical analysis; Kh.S. Ibishev — data acquisition, data analysis, material support, administrative support; M.I. Kogan — supervision, research design development, funding, data analysis, critical revision, final approval.

✉ **Corresponding author:** Irina A. Khripun; khripun.irina@gmail.com

**Received:** 04/04/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

**For citation:** Khripun I.A., Ismailov R.S., Belousov I.I., Ibishev Kh.S., Kogan M.I. Androgen receptor gene CAG-trinucleotide repeat length affects function of endothelium in men with hypogonadism and type 2 diabetes mellitus. *Urology Herald*. 2024;12(4):14-22. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-14-22.

## Длина САГ-тринуклеотидного повтора гена рецептора андрогенов влияет на функцию эндотелия у мужчин с гипогонадизмом и сахарным диабетом 2 типа

© Ирина А. Хрипун, Руслан С. Исмаилов, Игорь И. Белоусов, Халид С. Ибишев, Михаил И. Коган

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

## Аннотация

**Введение.** Влияние длины числа CAG-повторов в гене андрогенового рецептора (nCAG AP) на эндотелиальную дисфункцию (ЭДФ) в настоящее время недостаточно изучено.

**Цель исследования.** Оценить взаимосвязь между nCAG AP и динамикой биохимических и ультразвуковых маркеров ЭДФ у мужчин с функциональным гипогонадизмом и сахарным диабетом 2-го типа (СД2Т), получающих тестостерон-заместительную терапию (ТЗТ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 45 гипогонадальных мужчин с СД2Т, получающих заместительную терапию тестостероном в течение 1 года. У пациентов определяли параметры углеводного и липидного обмена; общий и свободный Т; глобулин, связывающий половые гормоны; биохимические маркеры ЭДФ (NO, eNOS3, эндотелин) и nCAG AP; вазореактивность плечевой артерии. Пациенты были разделены на 3 группы: I группа — 9 мужчин с nCAG AP < 19; II группа — 27 мужчин с nCAG AP > 19 – 24; III группа — 9 мужчин с nCAG AP > 24.

**Результаты.** Пациенты с nCAG AP < 19 демонстрировали в 2 раза большее и более быстрое увеличение вазореактивности плечевой артерии на ТЗТ по сравнению с пациентами с nCAG AP 19 – 24 и в 3 раза больше, чем мужчины с nCAG AP > 24 ( $p < 0,05$ ). Пациенты с nCAG AP < 19 также продемонстрировали наиболее выраженное повышение уровня NO и eNOS3 при проведении ТЗТ по сравнению с мужчинами с nCAG AP > 24. У пациентов с nCAG AP < 19 наблюдалось наиболее выраженное снижение веса, окружности талии и HbA1c на фоне терапии по сравнению с другими пациентами ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Длина nCAG AP существенно влияет на ответ на терапию у мужчин с гипогонадизмом и СД2Т. Наиболее значительные улучшения наблюдаются у пациентов с короткой длиной nCAG AP.

**Ключевые слова:** гипогонадизм; андрогеновые рецепторы; сахарный диабет 2 типа; тестостерон-заместительная терапия; CAG-повтор; эндотелий; дисфункция эндотелия; ожирение

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке некоммерческой федеральной государственной научной организации — Российского научного фонда (FundRef ID 10.13039/501100006769), грант № 14-25-00052. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (пересмотрена в Форталезе, Бразилия, октябрь 2013 года) и Директивы 2010/63/EU. **Этическое заявление.** Дизайн и протокол исследования были рассмотрены и одобрены Комитетом по этике Ростовского государственного медицинского университета (протокол № 13/14 от 11 сентября 2014 года). Исследование зарегистрировано в Единой государственной информационной системе учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения (ЕГИСУ-НИОКР) № 114090170004. **Информированное согласие.** Все пациенты дали информированное письменное согласие в соответствии с протоколом, одобренным Комитетом по этике Ростовского государственного медицинского университета.

**Вклад авторов:** И.А. Хрипун — концепция исследования, разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ данных, статистический анализ, подготовка рукописи, получение финансирования, материальная поддержка, окончательное утверждение; Р.С. Исмаилов — анализ данных, подготовка рукописи, софтверная поддержка и графика, окончательное утверждение; И.И. Белоусов — обзор литературы, сбор данных, анализ данных, статистический анализ; Х.С. Ибишев — сбор данных, анализ данных, материальная поддержка, административная поддержка; М.И. Коган — научное руководство, разработка дизайна исследования, получение финансирования, анализ данных, критический обзор, окончательное утверждение.

✉ **Корреспондирующий автор:** Ирина Алексеевна Хрипун; khripun.irina@gmail.com

**Поступила в редакцию:** 04/04/2024. **Принята к публикации:** 07/09/2024. **Опубликована:** 08/26/2024.

**Для цитирования:** Хрипун И.А., Исмаилов Р.С., Белоусов И.И., Ибишев Х.С., Коган М.И. Длина CAG-тринуклеотидного повтора гена рецептора андрогенов влияет на функцию эндотелия у мужчин с гипогонадизмом и сахарным диабетом 2 типа. *Вестник урологии*. 2024;12(4):14-22. (In Eng.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-14-22.

## Introduction

The Framingham Study showed more than four decades ago that under age 60 men have more than twice the risk of developing cardiovascular disease than women [1]. For a long time, this pattern was associated with a supposed positive effect of estrogen and a suspected negative influence of testosterone (T) on the cardiovascular system. However, it has been shown that in men 35-40 years old, an annual decrease in total and free T levels occurs by 1 – 2% [2].

Therefore, 38.7% of men over 40 years of age are T deficient [3], which can lead to a reconsideration of the concept of the negative effect of T on the cardiovascular system.

Indeed, the presence of endogenous T deficiency in men is related to a higher risk of mortality than in high-androgen men [4, 5]. Reduced T levels lead not only to sexual and reproductive dysfunction but also to several metabolic disorders [6]. Low T levels have been shown to have a negative impact on numerous factors associated with cardiovascular risk, such as insulin resistance (IR), type 2 diabetes mellitus (T2DM), dyslipidemia and visceral obesity [7]. The presence of each of these factors contributes to endothelial dysfunction (EnD), and their combination synergistically exacerbates the pathological process [7]. EnD is considered the universal trigger for any vascular pathology and a marker of progression [8].

The earliest signs of EnD are endothelial secretory dysfunctions that occur before the deterioration of vasomotor functions and clinical manifestations of cardiovascular diseases [9].

In patients with T2DM, diabetes-induced EnD causes macrovascular complications characterized by decreased nitric oxide (NO) bioavailability, increased synthesis of prostacyclin and vasoconstrictors, endothelium-dependent hyperpolarization, and microvascular ones marked by decreased NO release, increased oxidative stress, increased production of inflammatory factors, impaired angiogenesis, and endothelial repair [10].

Endothelial NO synthesis is mediated by the endothelial NO synthase type 3 (eNOS3) enzyme. Endothelial well-being depends on the activity of eNOS3 and the rate and amount of NO synthesized [11]. An increase in vasoconstrictor substances, such as endothelin-1, reflects the functional tension of the endothelium and characterizes diseases of the cardiovascular system [12].

It was found that T has antiproliferative and vasorelaxing effects on vascular smooth muscle cells, which explains its antiatherogenic and vasoprotective effects [13]. It is assumed that the main vasodilating mechanism of androgens is the enhancement of the production and release of endothelial NO [14]. Impaired endothelium-dependent vasodilation due to a decrease in NO release in patients with hypogonadism serves as evidence of this mechanism. This process can be reversed by testosterone replacement therapy (TRT) [15].

One of the mechanisms through which T may be involved is through the CAG repeat polymorphism within the androgen receptor (AR) gene, which controls androgen sensitivity. The AR gene is located on the X chromosome. Exon 1 of the AR gene contains a sequence of CAG repeats, which encodes the transcriptional activity of AR [16]. The CAG triplet encodes the amino acid glutamine, the amount of which determines the strength of the T-receptor bond. A short number of CAG trinucleotide repeats in the AR receptor gene (nCAG AR) indicates greater sensitivity to androgens due to a stronger T-receptor bond. In contrast, long nCAG AR triplets are associated with low sensitivity to androgens due to the weak bond between the steroid hormone and the receptor [17].

The relationships between the nCAG AR and prostate cancer incidence and male fer-

tility have been established [18, 19]. The genomic mechanisms of androgen action are universal and affect extragonadal targets. The nCAG AR gene is positively correlated with the content of adipose tissue, as well as its secretory activity [20].

Genomic mechanisms of T action on the cardiovascular system and endothelium are minimally studied. Some studies have shown an association between short nCAG AR and impaired arterial vasoreactivity in healthy young volunteers, regardless of endogenous T values [21]. Decreased AR sensitivity, determined by nCAG AR, in T2DM men seems to be accompanied by impaired endothelium-dependent vasodilation, as well as increased synthesis of EnD markers [22].

Of particular interest are the limited data on the relationship between sensitivity to androgens and the effectiveness of testosterone replacement therapy (TRT) in patients with functional hypogonadism. The TIMES 2 study showed that high sensitivity to androgens is positively associated with more significant dynamics of insulinemia, triglyceridemia and IR against the background of TRT, while there was no effect on the level of HbA1c or other carbohydrate and lipid profile parameters [23].

Summarizing the analyzed data, it can be argued that the endothelium is an important target for the action of sex hormones, and EnD is one of the key factors of cardiovascular risk in men. However, studies of the genetic aspects of T action on the endothelium in men with hypogonadism receiving TRT have not been performed.

Thus, this study aimed to evaluate the relationship between the nCAG AR and the dynamics of biochemical and ultrasound markers of EnD in men with functional hypogonadism and T2DM receiving TRT.

## Materials and methods

**Ethics statement.** The study design and protocol were reviewed and approved by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University (Protocol No. 13/14 dated 11-09-2014). All patients gave informed written consent according to protocol also ratified by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University.

**Patient demographics and sampling.** This study included 45 men with T2DM according to the criteria of the American Diabetes Association (2021). The context of this study refers to

biological male sex. Moreover, men were diagnosed with potential functional hypogonadism according to the diagnostic criteria of the EAU Guidelines on Male Hypogonadism (2021). The exclusion criteria were primary or secondary hypogonadism of any origin (testicular damage, diagnosis of pituitary/hypothalamic malfunction), hyperprolactinemia and hypothyroidism, any history of a malignant disease, elevated PSA ( $> 4$  ng/mL) and a desire for paternity.

**Diagnostic work-up.** Patients underwent the following anthropometric measurements: height, body weight, body mass index (BMI), waist circumference (WC), blood pressure and heart rate. The laboratory tests included carbohydrate metabolism parameters (fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), immunoreactive insulin (IRI), and calculation of HOMA1-IR). Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) included assessment of sex hormones (serum total T and sex hormone-binding globulin with calculation of free T according to Vermeulen, luteinizing and follicle-stimulating hormones) and biochemical markers of EnD.

Blood was collected from the ulnar vein before 10 am after 12 h of fasting. Biochemical tests were performed in fresh blood serum; for enzyme immunoassays, blood was centrifuged at 3000 rpm/20 min and serum was frozen at  $-20$  °C for analysis of all parameters in a batch.

The Bayer ADVIA 1650 analyser (EKF Diagnostics USA, Stabio Labs, USA) was used to assess biochemical markers. HbA1c was measured on the DCA 2000+ analyser (Siemens Healthineers AG, Germany). To determine IR, the HOMA1-IR index was calculated using the homeostasis model as follows: (HOMA1-IR: fasting insulin ( $\mu$ U/ml)  $\times$  fasting glucose (mmol/l)/22.5).

Total T, sex hormone binding globulin, luteinizing and follicle-stimulating hormones were determined using the DRG ELISAs laboratory kits (DRG Diagnostics GmbH, Germany). To assess the serum IRI concentrations, laboratory kits (Monobind, Inc., USA) were used. Serum concentrations of EnD markers were assessed by laboratory kits for ELISA: NO, (R&D, USA); eNOS3, (BCM Diagnostics, USA); endothelin-1, (Biomedica Medicin Product GmbH, Austria); C-reactive protein, (Biomerica Inc., USA); ICAM-1, VCAM-1, VEGF-1, p- и e-selectins (Bender Medsystems GmbH, Germany). The presence of CAG repeats polymorphism in the AR gene was determined in all patients

using a PCR with analysis of polymorphism of amplification fragment lengths. The study material was genomic DNA isolated from blood leukocytes using the Wizard ® Genomic DNA Purification Kit (Promega Corp., USA).

The brachial artery (BA) vasoreactivity was assessed following the method of D. Celermejer. A cuff was stretched in the brachial upper third, the pressure was pumped 40 mmHg higher than the systolic blood pressure in the BA. Compression was maintained for 5 min. Afterwards, the cuff pressure was sharply reduced, resulting in rapid decompression with increased blood flow and change in BA diameter. The diameter of the BA was measured 10 times using the HD 11 XE ultrasound system (Koninklijke Philips Electronics N.V., the Netherlands) [7.0 MHz linear sensor] — at 15 sec, 30 sec, 1 min, 1 min 30 sec, 2 min, 3 min, 4 min, 5 min, and 10 min after decompression [24]. A complete reassessment of the baseline parameters was performed at the end of the study after 1 year.

**Groups of patients.** Patients were divided into 3 groups according to the nCAG AR detected. Group I included 9 men (mean age  $53.3 \pm 5.4$  years) with short nCAG AR  $< 19$ . Group II included 27 men (mean age  $54.1 \pm 5.6$  years) with medium nCAG AR  $19 - 24$ . Group III included 9 men (mean age  $53.7 \pm 5.2$  years) with long nCAG AR  $> 24$ .

**Patient therapy.** The efficacy of antidiabetic therapy was comparable among the groups and did not change during the entire study period. These agents included metformin, sulfonylurea, and DPP-4 inhibitors. All patients received T-Gel at a dose of 50 mg q.d. TD was applied to the skin in the morning daily (serum sampling was performed 3 – 4 hours after application of T-Gel). None of the initial 45 patients discontinued the study.

**Statistics.** Statistical analysis was carried out using the STATISTICA ver. 10.1 (StatSoft Inc., USA) software package. All variables were checked for normality of distribution according to the Kolmogorov–Smirnov–Liliefors method. Since most of the data were not normally distributed, they are presented as medians [lower quartile; upper quartile]. Fewer normally distributed data are presented as the mean (M)  $\pm$  standard deviation (SD). Statistical analysis was carried out using the Wilcoxon signed rank test and the Kruskal–Wallis test. The accepted significance level of the differences was  $p < 0.05$ .

## Results

During the treatment period, no serious adverse events were registered, PSA levels remained < 4 ng/mL for all subjects, and hematocrit levels remained < 52% for all subjects. The baseline and follow-up parameters are presented in table.

**Changes in metabolism.** TRT in patients with hypogonadism and T2DM resulted in a reduction in body mass ( $p = 0.001$ ), BMI ( $p = 0.001$ ), and WC ( $p = 0.046$ ); improved carbohydrate metabolism parameters, such as fasting glucose ( $p = 0.003$ ), IRI ( $p = 0.038$ ), HOMA1-IR ( $p = 0.003$ ) and HbA1c ( $p = 0.01$ ); and an increase in the concentration of total and free T ( $p < 0.001$ ). Moreover, T-cell therapy in men with hypogonadism and T2DM was accompanied by an improvement in endothelial function, characterized by an increase in NO and eNOS3 levels ( $p < 0.001$ ) and a decrease in the level of endothelin ( $p = 0.001$ ). However, the magnitude of the response to TRT was contingent on the nCAG AR.

It is important to note that the increase in the serum T concentration following TRT did not depend on the nCAG AR. Thus, the delta of total T in group I was 7.2 [2.9; 11.6] nmol/L, that in group II was 5.9 [3.2; 8.9] nmol/L, and that in group III was 5.4 [2.5; 7.7] nmol/L ( $p = 0.862$ ). Therefore, the differences that will be described below are due precisely to the AR sensitivity.

Changes in body weight and WC are presented in Fig. 1A, 1B. Body weight decreased by 1.4 times more in men with a short nCAG AR than in those with an average length and by 2.5 times more than in those with a long nCAG AR ( $p = 0.004$ ). Moreover, it is noteworthy that patients with > 24 nCAG AR repeats had less weight loss, and as the upper quartile demonstrates, some patients even had an increase in body weight. Similar findings were obtained for WC, which decreased 5-fold in men with long nCAG AR compared with patients with short nCAG AR.

The study of carbohydrate and lipid metabolism revealed statistically significant dif-

**Table.** Changes in anthropometric, hormonal, metabolic variables, and levels of endothelial dysfunction markers in men with hypogonadism and type 2 diabetes mellitus receiving testosterone replacement therapy

Variables	Baseline	Follow - up (1 year)	p*
<b>Anthropometric data</b>			
Body mass (kg)	103 [97; 117]	98.2 [91.2; 105]	0.001
BMI <sup>a</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	32.8 [30.6; 36.9];	30.0 [27.8; 34.2]	0.001
WC <sup>b</sup> (cm)	112 [106; 125]	107 [103; 116]	0.046
HC <sup>c</sup> (cm)	110 [104; 117]	107 [101; 113]	0.087
<b>Sex hormones</b>			
Total testosterone (nmol/l)	9.9 [6.8; 11.2]	14.6 [13.5; 17.4]	< 0.001
SHBG <sup>d</sup> (nmol/l)	22.2 [11.8; 32.4]	23.1 [14.7; 31.2]	0.941
Free testosterone (pmol/ml)	222 [150; 237]	319.5 [291; 444]	< 0.001
<b>Carbohydrate metabolism</b>			
Fasting glucose (mmol/l)	7.17 [6.3; 9.1]	6.2 [5.8; 7.4]	0.003
IRI <sup>e</sup> (mcME/ml)	20.0 [10.7; 32.4]	12.2 [7.3; 25.8]	0.038
HOMA1-IR <sup>f</sup> (U)	8.1 [4.2; 10.6]	4.1 [2.1; 7.8]	0.003
HbA1c (%)	7.2 [6.4; 8.7]	6.6 [6.1; 7.4]	0.01
<b>Markers of endothelial dysfunction</b>			
NO (mkmol/l)	79.8 [70.4; 91.2]	183.4 [132.1; 237.8]	< 0.001
eNOS3 <sup>g</sup> (pg/ml)	143.3 [110.6; 234.6]	274.8 [195.2; 421.3]	< 0.001
Endothelin (fmol/ml)	1.5 [1.1; 1.9]	0.6 [0.4; 1.1]	0.001
VCAM-1 <sup>h</sup> (ng/ml)	937 [826; 1035]	805.3 [523; 1093]	0.167
ICAM-1 <sup>i</sup> (ng/ml)	338.7 [269.5; 419]	209.6 [170; 260.4]	< 0.001
p-selectin (ng/ml)	603.2 [537.2; 652.5]	129.9 [89.7; 163]	< 0.001
e-selectin (ng/ml)	43.0 [32.0; 69.6]	33.0 [22; 61.5]	0.091
Cadherin (ng/ml)	1.3 [1.1; 2.5]	0.5 [0.4; 4.0]	0.01
C-reactive protein (mg/l)	10.1 [5.9; 13.9]	2.8 [1.0; 10.5]	0.001

**Note.** The values are presented as medians [lower quartile; upper quartile]. All male patients ( $n = 45$ ) were selected for analysis. \* Baseline vs follow-up values ( $p < 0.05$ ),  $W$  signed rank test  
<sup>a</sup> BMI — body mass index; <sup>b</sup> WC — waist circumference; <sup>c</sup> HC — hip circumference; <sup>d</sup> SHBG — sex hormone-binding globulin; <sup>e</sup> IRI — immunoreactive insulin; <sup>f</sup> HOMA1-IR — homeostatic model assessment-1 — insulin resistance; <sup>g</sup> eNOS3 — endothelial nitric oxide synthase 3; <sup>h</sup> VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule 1; <sup>i</sup> ICAM-1 — intercellular adhesion molecule 1

ferences only in relation to HbA1c. The dynamics of HbA1c were the highest in group I ( $p = 0.03$ ) and amounted to 1.2%, while in patients in group III, this parameter did not change against the baseline. Neither the fasting glycemia nor the hyperinsulinemia level was significantly different.

**Changes in vasoreactivity.** The length of the nCAG AR has shown a strong association with the dynamics of endothelium-dependent vasodilation of the BA and the timing of the development of maximal vasodilation during the test of reactive hyperemia. Thus, patients with a nCAG AR  $< 19$  exhibited a two-fold increase in arterial vasoreactivity on TRT compared to individuals with a nCAG AR  $> 24$  and a three-fold increase ( $p < 0.05$ ) compared to men with an nCAG AR  $> 24$  (Fig. 2A, 2B). Moreover, in patients with a short nCAG AR and greater androgen receptor sensitivity, vasodilation of the BA occurred twice as fast as that in other patients ( $p < 0.05$ ). Interesting data have been obtained related to biochemical markers of EnD. Changes in NO and eNOS3 concentrations (Fig. 3A, 3B) were unidirectional.

Patients with a nCAG AR  $< 19$  had the most pronounced increase in the concentration of NO in TRT, which was 1.6 times greater than that in men with a nCAG AR 19 – 24 and 5.1 times greater than that in men with a nCAG AR  $> 24$ . Even more significant was the change in eNOS3 levels, which was 3 times greater in group I than in group II and 8 times greater in group II than in group III. Changes in the endothelin concentration during T-cell therapy did not significantly correlate with AR gene polymorphisms or, consequently, with tissue receptor sensitivity to androgen therapy.

## Discussion

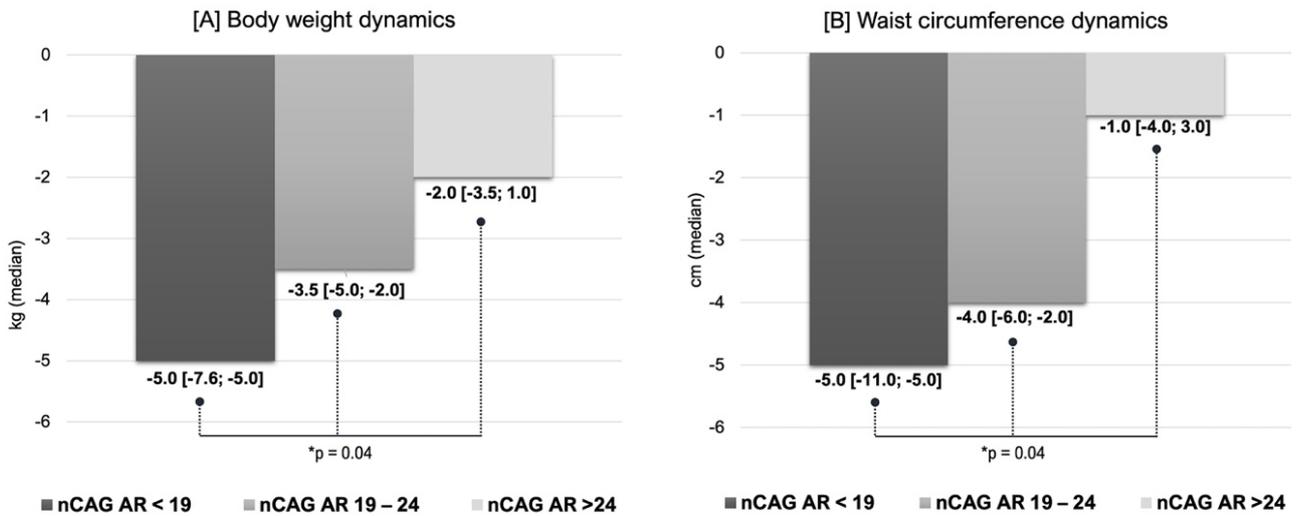
Research by Heald A.H. et al. showed that decreased androgen sensitivity is associated with increased mortality in men with T2DM [25]. However, what are the mechanisms underlying this phenomenon? And why do hypogonadal patients treated with TRT show varying levels of effectiveness? It should be emphasized that studies on the influence of T on endothelial function are rare worldwide, and there is no research on the effects of T on the cardiovascular system.

We examined men with functional hypogonadism and T2DM who received TRT for one year and were divided into groups according to the nCAG AR. Importantly, the T concentra-

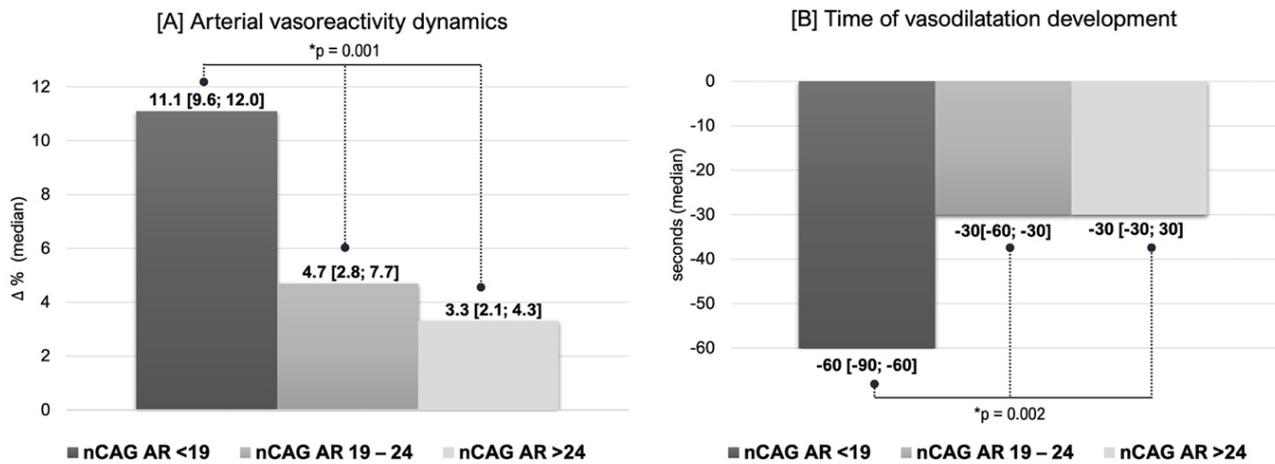
tion on TRT in all groups changed comparably, which made it possible to precisely judge the effect of the sensitivity of AR on the above parameters.

Visceral obesity and HbA1c levels during TRT decreased more markedly in men with high sensitivity to AR. No relationship was found between the nCAG AR and changes in other indicators of carbohydrate and lipid metabolism during TRT. Overall, the available data on the effects of androgen sensitivity on lipid and carbohydrate metabolism are conflicting. Thus, in contrast to our study, the TIMES2 study revealed a positive association between the nCAG AR and fasting insulin and triglyceride levels [23]. In addition, a positive correlation between the nCAG AR and insulin levels in young healthy men was found [26]. However, in a population of South Asian men, there was no association between the nCAG AR and IR [27]. A Chinese study revealed an association between hypertension and nCAG AR and high-density lipoprotein levels [28]. However, the patient cohorts in these studies and ours are not comparable. Based on the results of our study, we can determine the nonsignificant influence of androgen sensitivity on carbohydrate metabolism and the absence of an effect on lipid metabolism in men with T2DM and hypogonadism receiving TRT.

The most important information was obtained about the relationship between the nCAG AR polymorphism and vasomotor and secretory functions dynamics of the endothelium in men receiving TRT. Traditionally, the percentage change in BA diameter from baseline, i.e. arterial vasoreactivity, has been used to assess flow-mediated vasodilation. However, we paid attention to another parameter — the time at which the maximum BA vasodilation developed. Our previous study showed that increasing this parameter is one of the earliest signs of EnD and appears long before the change in arterial vasoreactivity, even in the absence of clinical symptoms of cardiovascular disease [9, 24]. Moreover, it has been shown that the slowdown in vasodilation occurs along with its weakening in men with hypogonadism and T2DM [29]. A detailed ultrasound study of endothelial function revealed that in patients receiving TRT with short nCAG AR, endothelium-dependent BA vasodilation was more pronounced and occurred faster than in men with medium and long nCAG AR. AR sensitivity synergistically determines the spatial



**Figure 1.** Influence of the nCAG repeats in the androgen receptor gene on the dynamics of body weight [1A] and waist circumference [1B] in men with hypogonadism and type 2 diabetes mellitus receiving testosterone replacement therapy (\*K–W test)



**Figure 2.** Influence of the nCAG repeats in the androgen receptor gene on the dynamics of arterial vasoreactivity in the brachial artery [2A] and the time of vasodilatation [2B] in men with hypogonadism and type 2 diabetes mellitus receiving testosterone replacement therapy (\*K–W test)

and temporal characteristics of endothelium-dependent vasodilation.

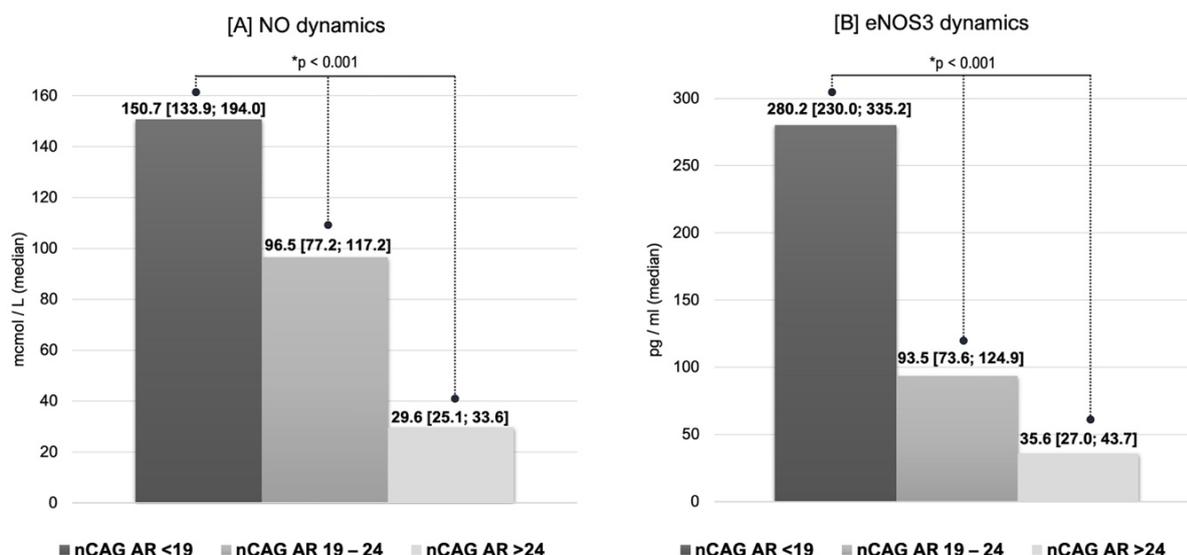
The physiological explanation for this phenomenon lies in the modeling of secretory activity in the endothelium by AR sensitivity. The closest relationship was found between the nCAG AR and NO production. The concentrations of NO and eNOS3 during TRT increased maximally in men with the nCAG AR < 19 and minimally when the nCAG AR > 24. The dynamics in endothelin concentrations did not depend on the length of the AR gene alleles.

That is, at comparable levels of total and free T, men with a longer nCAG AR, associated

with low androgen sensitivity, have worse indicators of endothelial function on TRT, weakening of the vasodilator and vasoprotective properties of NO.

Thus, one of the key conclusions is that the nCAG AR is significantly related to improvements in the vasomotor and secretory functions of the endothelium during TRT, the positive dynamics of which are most pronounced in patients with high sensitivity of receptors to androgens (nCAG AR < 19) compared to patients with moderate (nCAG AR 19 – 24) or low sensitivity (nCAG AR > 24) to androgens.

**Limitations.** All patients enrolled in the



**Figure 3.** Influence of the nCAG repeats in the androgen receptor gene on the dynamics of nitric oxide (NO) [3A] and endothelial nitric oxide synthase 3 (eNOS3) [3B] levels in men with hypogonadism and type 2 diabetes mellitus receiving testosterone replacement therapy (\*K–W test)

study were diagnosed with T2DM; however, these findings cannot be extrapolated to the population of men with T deficiency without carbohydrate metabolism disturbances, and further research is needed.

### Conclusion

The nCAG AR significantly influences the response to TRT in men with functional hy-

pogonadism and T2DM. TRT in hypogonadal men with T2DM enhances endothelial function, with the most substantial improvements observed in patients with short nCAG AR and high AR sensitivity. Conversely, a long repeat length, which modulates low androgen sensitivity, is associated with the least significant alterations in biochemical and ultrasonographic markers of End on TRT.

### References | Список литературы

- Price MA, Alvarado BE, Rosendaal NTA, Câmara SMA, Pirkle CM, Velez MP. Early and surgical menopause associated with higher Framingham Risk Scores for cardiovascular disease in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause*. 2021;28(5):484-90. DOI: 10.1097/GME.0000000000001729
- Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):589-98. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8201
- Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stenhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(7):762-9. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.00992.x
- Boden WE, Miller MG, McBride R, Harvey C, Snabes MC, Schmidt J, McGovern ME, Fleg JL, Desvigne-Nickens P, Anderson T, Kashyap M, Probstfield JL. Testosterone concentrations and risk of cardiovascular events in androgen-deficient men with atherosclerotic cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2020;224:65-76. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.03.016
- Islam RM, Bell RJ, Handelsman DJ, McNeil JJ, Nelson MR, Reid CM, Tonkin AM, Wolfe RS, Woods RL, Davis SR. Associations between blood sex steroid concentrations and risk of major adverse cardiovascular events in healthy older women in Australia: a prospective cohort substudy of the ASPREE trial. *Lancet Healthy Longev*. 2022;3(2):e109-e118. DOI: 10.1016/S2666-7568(22)00001-0
- Mederos MA, Bernie AM, Scovell JM, Ramasamy R. Can Serum Testosterone Be Used as a Marker of Overall Health? *Rev Urol*. 2015;17(4):226-30. PMID: PMC473566
- Kirby M, Hackett G, Ramachandran S. Testosterone and the Heart. *Eur Cardiol*. 2019;14(2):103-10. DOI: 10.15420/ecr.2019.13.1
- Veerasamy M, Bagnall A, Neely D, Allen J, Sinclair H, Kunadian V. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: a state-of-the-art review. *Cardiol Rev*. 2015;23(3):119-29. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000047
- Khripun IA, Vorobyev SV, Morgunov MN, Kogan MI. Endothelial function in men with type 2 diabetes without clinical signs of cardiovascular disease. *Diabetes mellitus*. 2016;19(5):383-7. DOI: 10.14341/DM8017
- Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017;9(5):434-49. DOI: 10.1111/1753-0407.12521
- Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020;36(2):307-21. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.009

12. Dubsy M, Veleba J, Sojakova D, Marhefkova N, Fejfarova V, Jude EB. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: new insights. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10705. DOI: 10.3390/ijms241310705
13. Lorigo M, Mariana M, Lemos MC, Cairrao E. Vascular mechanisms of testosterone: the nongenomic point of view. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;196:105496. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105496
14. Hotta Y, Kataoka T, Kimura K. Testosterone deficiency and endothelial dysfunction: nitric oxide, asymmetric dimethylarginine, and endothelial progenitor cells. *Sex Med Rev*. 2019;7(4):661-68. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.02.005
15. Sansone A, Rastrelli G, Cignarelli A, de Rocco Ponce M, Condorelli RA, Giannetta E, Maseroli E, Pinto S, Salzano C, Santi D. Effect of treatment with testosterone on endothelial function in hypogonadal men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*. 2020;32(4):379-86. DOI: 10.1038/s41443-019-0163-6
16. Online Mendelian Inheritance in Man® (OMIM®). OMIM® Database [Internet]. \*313700 *Androgen receptor (AR) gene-phenotype relationships*. Baltimore (MD), the USA: McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine. ©1966 – 2023. [cited 2022 Oct 17]. Available from: <https://www.omim.org/entry/313700>.
17. Gerald T, Raj G. Testosterone and the androgen receptor. *Urol Clin North Am*. 2022;49(4):603-14. DOI: 10.1016/j.ucl.2022.07.004
18. Aurilio G, Cimadamore A, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Verri E, Scarpelli M, Massari F, Cheng L, Santoni M, Montironi R. Androgen receptor signaling pathway in prostate cancer: from genetics to clinical applications. *Cells*. 2020;9(12):2653. DOI: 10.3390/cells9122653
19. Walker WH. Androgen actions in the testis and the regulation of spermatogenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1288:175-203. DOI: 10.1007/978-3-030-77779-1\_9
20. McEwan IJ, Brinkmann AO. Androgen physiology: receptor and metabolic disorders. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al. editor(s). *Endotext* [Internet]. *South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.*; 2021.
21. Zitzmann M, Brune M, Kornmann B, Gromoll J, von Eckardstein S, von Eckardstein A, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism in the AR gene affects high density lipoprotein cholesterol and arterial vasoreactivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4867-73. DOI: 10.1210/jcem.86.10.7889
22. Khripun IA, Vorobyev SV, Kogan MI. Association of the polymorphism in the androgen receptor gene and endothelial function in men with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2015;18(4):35-40. DOI: 10.14341/DM7622
23. Stanworth RD, Akhtar S, Channer KS, Jones TH. The role of androgen receptor CAG repeats polymorphism and other factors which affect the clinical response to testosterone replacement in metabolic syndrome and type 2 diabetes: TIMES2 substudy. *Eur J Endocrinol*. 2013;170(2):193-200. DOI: 10.1530/EJE-13-0703
24. Khripun IA, Morgunov MN, Vorobyev SV, Terentiev VP, Kogan MI. Endothelial dysfunction and 2 type diabetes: novel markers for earlier diagnostics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(5):59-63. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-5-59-63
25. Heald AH, Yadegar Far G, Livingston M, Fachim H, Lunt M, Narayanan RP, Siddals K, Moreno G, Jones R, Malipatil N, Rutter M, Gibson M, Donn R, Hackett G, Jones H. Androgen receptor-reduced sensitivity is associated with increased mortality and poorer glycemia in men with type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2020;10(1):37-44. DOI: 10.1097/XCE.0000000000000230
26. Möhlig M, Arafat AM, Osterhoff MA, Isken F, Weickert MO, Spranger J, Pfeiffer AF, Schöfl, C. Androgen receptor CAG repeat length polymorphism modifies the impact of testosterone on insulin sensitivity in men. *European journal of endocrinology*. 2011;164(6):1013-8. DOI: 10.1530/EJE-10-1022
27. Malavige LS, Jayawickrama S, Ranasinghe P, Levy JC. Androgen receptor CAG repeat polymorphism is not associated with insulin resistance and diabetes among South Asian males. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):685. DOI: 10.1186/s13104-017-3035-5
28. Yang D, Tian J, Zhang X, Yu J, Li S, Wang Z, Ma Y, Liu L, Huang Q, Ma R, Wang J, Li X, Jiang M. The polymorphic CAG repeats in exon 1 of androgen receptor is associated with level of HDL cholesterol and hypertension in Chinese middle-aged and elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(1):29-34. DOI: 10.1111/cen.13326
29. Khripun IA, Vorobyev SV. Endothelial function status in hypogonadal men. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):440-7. DOI: 10.14341/DM12780

#### Information about the authors | Сведения об авторах

**Irina A. Khripun** — Dr.Sc.(Med), Assoc. Prof. (Docent) | **Ирина Алексеевна Хрипун** — д-р мед. наук, доцент  
<https://orcid.org/0000-0003-0284-295X>; [khripun.irina@gmail.com](mailto:khripun.irina@gmail.com)

**Ruslan S. Ismailov** — Cand.Sc.(Med) | **Руслан Самедович Исмаилов** — канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0003-1958-9858>; [dr.ruslan.ismailov@gmail.com](mailto:dr.ruslan.ismailov@gmail.com)

**Igor I. Belousov** — Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Docent) | **Игорь Иванович Белоусов** — д-р мед. наук, доцент  
<https://orcid.org/0000-0003-0674-9429>; [belrost\\_dept@mail.ru](mailto:belrost_dept@mail.ru)

**Khalid S. Ibishev** — Dr.Sc.(Med), Full Prof. | **Халид Сулейманович Ибишев** — д-р мед. наук, профессор  
<https://orcid.org/0000-0002-2954-842X>; [ibishev22@mail.ru](mailto:ibishev22@mail.ru)

**Mikhail I. Kogan** — Dr.Sc.(Med), Full Prof., Hons.Sci. of the Russian Federation | **Михаил Иосифович Коган** — д-р. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ  
<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>; [dept\\_kogan@mail.ru](mailto:dept_kogan@mail.ru)



## Анализ предпочтений пациентов относительно метода дренирования мочевого пузыря при острой задержке мочи, обусловленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы

© Алексей И. Волнухин<sup>1,2</sup>, Дмитрий Ю. Пушкарь<sup>1,2</sup>, Виген А. Малхасян<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Российский университет медицины [Москва, Россия]

<sup>2</sup> Городская клиническая больница им. С. П. Боткина [Москва, Россия]

### Аннотация

**Введение.** В настоящее время классическая тактика лечения острой задержки мочи создает для пациента определенный дискомфорт, что обосновывает необходимость поиска альтернативного метода лечения, в том числе ориентируясь на мнение пациентов, которым может выступить интермиттирующая катетеризация.

**Цель исследования.** Оценка предпочтений пациентов с потенциальным риском острой задержки мочи относительно метода дренирования мочевого пузыря в случае возникновения острой задержки мочи.

**Материалы и методы.** Опрос проведен среди 200 амбулаторных пациентов мужского пола. Перед заполнением анкеты всем пациентам проводились тестирования на оценку психического статуса и по оценке способностей обучиться технике выполнения интермиттирующей катетеризации. Анкета включала в себя вопросы относительно предпочтительного метода дренирования мочевого пузыря в случае возникновения острой задержки мочи, а также в случае невозможности самостоятельного мочеиспускания, факторов, влияющих на выбор пациентами метода интермиттирующей катетеризации, и оценки способностей самостоятельного выполнения интермиттирующей катетеризации. После заполнения анкеты всем пациентам демонстрировалось видеопособие по выполнению самокатетеризации и предложено после его просмотра повторно пройти анкетирование.

**Результаты.** 151 (75,5%) пациент предпочел применение интермиттирующей катетеризации, и 40 (25,5%) – установку постоянного уретрального катетера, а также 152 (76%) пациента предпочли бы применение интермиттирующей катетеризации вплоть до планируемого оперативного вмешательства и 48 (24%) – установку цистостомического дренажа. Основными факторами, влияющими на выбор пациентами метода интермиттирующей катетеризации, являлись: желание восстановить мочеиспускание быстрее (на первые или вторые сутки) – у 96 (63,2%) пациентов, нежелание находиться в больнице – у 56 (36,8%), желание вернуться к выполнению трудовых обязанностей – у 22 (14,5%) и желание избежать установки цистостомического дренажа – у 51 (33,5%). Демонстрирование обучающего видео-пособия по самокатетеризации привело к статистически значимому изменению пациентами оценок своих способностей к самостоятельному выполнению интермиттирующей катетеризации ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** На выбор пациента метода интермиттирующей катетеризации статистически значимо оказывают влияние: уверенность пациента в своих способностях выполнять интермиттирующую катетеризацию и демонстрирование обучающего видеопособия. Ввиду высокой эффективности и безопасности интермиттирующей катетеризации данный метод следует внедрять в клиническую практику на основании предложенного алгоритма.

**Ключевые слова:** острая задержка мочи; доброкачественная гиперплазия предстательной железы; дренирование мочевого пузыря; интермиттирующая катетеризация

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** А.И. Волнухин — обзор литературы, разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи, статистическая обработка, софтверная поддержка; Д.Ю. Пушкарь, В.А. Малхасян — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Виген Андреевич Малхасян; vigenmalkhasyan@gmail.com

**Поступила в редакцию:** 20.01.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

**Для цитирования:** Волнухин А.И., Пушкарь Д.Ю., Малхасян В.А. Анализ предпочтений пациентов относительно метода дренирования мочевого пузыря при острой задержке мочи, обусловленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Вестник урологии*. 2024;12(4):23-33. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-23-33.

# Bladder drainage methods for acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia: patient-preference analysis

© Alexey I. Volnukhin<sup>1,2</sup>, Dmitry Yu. Pushkar<sup>1,2</sup>, Vigen A. Malkhasyan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine (RosUniMed) [Moscow, Russian Federation]

<sup>2</sup> Botkin City Clinical Hospital [Moscow, Russian Federation]

## Abstract

**Introduction.** Currently, the classical management of acute urinary retention creates a certain discomfort for the patient and leads to explore alternative method of management, such as intermittent catheterization, including focusing on the patient opinions.

**Objective.** To assess the preference of high-risk patients for acute urinary retention relative to bladder drainage in the occurrence of acute urinary retention.

**Materials & methods.** A survey was conducted among 200 ambulatory male patients. All the participants were tested to assess their mental status and ability to perform self-intermittent catheterization before filling out the questionnaire. The questionnaire included questions about the preferred method of bladder drainage for acute urinary retention, as well as factors influencing the patient's choice of self-intermittent catheterization in case of non-recovery. After completing the questionnaire, all the patients were shown a video on self-catheterization and asked to re-take the questionnaire after watching it. This allowed evaluating the impact of the training video on patients' preferences and their confidence in performing self-catheterization.

**Results.** Among the 200 patients, 151 (75.5 %) preferred intermittent catheterization, while 40 (25.5 %) chose an indwelling urinary catheter. Additionally, 152 (76 %) patients opted for intermittent catheterization until the planned surgery, and 48 (24 %) selected a suprapubic catheter. The main factors influencing the patient choice of intermittent catheterization were: the desire to restore bladder function faster (on the first or second day) in 96 (63.2 %) patients; unwillingness to stay in the hospital in 56 (36.8 %); the desire to return to work in 22 (14.5 %); avoiding the use of a suprapubic catheter in 51 (33.5 %). After watching the video, there was a statistically significant change in patients' assessments of their ability to perform self-intermittent catheterization ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The patient's choice of the intermittent catheterization is significantly influenced by the patient self-confidence in the ability to practice self-intermittent catheterization and the demonstration of the video tutorial. Due to the high efficiency and safety of intermittent catheterization, this method should be introduced into clinical practice based on the proposed algorithm.

**Keywords:** acute urinary retention; benign prostatic hyperplasia; bladder drainage; intermittent catheterization

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

**Authors' contribution:** A.I. Volnukhin – literature review, study design development, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript, statistical data processing, software; V.A. Malkhasyan, D.Yu. Pushkar – study concept, study design development, data analysis, critical review, scientific editing, supervision.

**Received:** 01/20/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

✉ **Corresponding author:** Vigen A. Malkhasyan; vigenmalkhasyan@gmail.com

**For citation:** Volnukhin A.I., Pushkar D.Yu., Malkhasyan V.A. Bladder drainage methods for acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia: patient-preference analysis. *Urology Herald*. 2024;12(4):23-33. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-23-33.

## Введение

В настоящее время при лечении пациентов с острой задержкой мочи (ОЗМ), обусловленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), применяется стандартная, классическая тактика, заключающаяся в дренировании мочевого пузыря постоянным уретральным катетером, или так называемая тактика TWOC (англ: Trial without catheter). Применение данной тактики подразумевает уста-

новку постоянного уретрального катетера на срок 3 – 5 суток [1, 2]. В России подобная тактика подразумевает госпитализацию пациента в стационар на срок 4 – 6 дней [3]. В случае невозможности самостоятельного мочеиспускания в отечественной практике широко распространена установка цистостомического дренажа до решения вопроса о дальнейшем оперативном лечении, в частности, у 87% пациентов применяется данный метод дренирования

мочевого пузыря [4, 5].

При этом стандартная классическая тактика лечения ОЗМ может приносить пациенту определённый дискомфорт в связи с необходимостью пребывания в стационаре и ограничения трудовой, социальной и сексуальной жизни.

Результаты ранее проведённого мультицентрового рандомизированного исследования по оценке эффективности и безопасности применения интермиттирующей катетеризации (ИК) при лечении ОЗМ, обусловленной ДГПЖ, продемонстрировали, что данный подход является не менее эффективным методом лечения ОЗМ, обусловленной ДГПЖ по сравнению со стандартной, классической тактикой [3]. Преимуществами применения данного подхода являются возможность восстановления самостоятельного мочеиспускания в более короткие сроки по сравнению с установкой постоянного уретрального катетера, потенциальная возможность его применения в амбулаторных условиях и сохранение пациентом социальной и сексуальной активности, а также потенциальная возможность его применения вплоть до планируемого оперативного вмешательства. В целом ИК может выступить альтернативным методом лечения ОЗМ, обусловленной ДГПЖ.

В соответствии с предложенным Всемирной организацией здравоохранения планом действий по формированию государствами политики в области здравоохранения население должно участвовать в разработке, предоставлении и оценке услуг здравоохранения [6].

ИК является предпочтительным методом дренирования мочевого пузыря среди пациентов с различными заболеваниями (с травмой спинного мозга, остаточной мочой после урогинекологических операций) [7, 8]. Применение данными пациентами ИК потенциально способствует улучшению качества их жизни, сохранению социальной и сексуальной независимости по сравнению с постоянным уретральным катетером, который может негативно сказываться на привычном образе жизни пациента [9, 10].

Учитывая, что одной из составляющих основ качества здравоохранения является ориентированность на мнение пациентов, нами была проведена оценка предпочтений пациентов относительно оптимального метода дренирования мочевого пузыря

при ОЗМ [6]. На текущий момент подобных опросов / исследований не проводилось.

**Цель исследования:** оценить предпочтения пациентов с потенциальным риском ОЗМ относительно метода дренирования мочевого пузыря в случае возникновения ОЗМ.

### Материалы и методы

В период с сентября 2022 года по декабрь 2022 года на базе ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого и городской поликлиники № 219 г. Москвы проводилось исследование путем заполнения опросника среди амбулаторных пациентов мужского пола.

Критерии включения: пациенты с диагностированной ДГПЖ, у которых наблюдалось ухудшение качества мочеиспускания.

Критерии невключения:

- неспособность или ограничения самообслуживания;
- слепота;
- стриктуры уретры;
- травма уретры;
- наличие оперативных вмешательств на уретре в анамнезе;
- аномалии развития уретры;
- неудовлетворительное прохождение тестирования на оценку психического статуса;
- неудовлетворительное прохождение тестирования по оценке способностей обучиться технике выполнения ИК.

Всем пациентам первоначально было проведено мини-тестирование на оценку психического статуса, включающее вопросы на определение ориентированности (какая сейчас дата, в каком учреждении находится пациент, на каком этаже), восприятия (выслушать и повторить три слова) и внимания (решить простой пример, например, отнять от ста двенадцать).

После успешной оценки психического статуса пациенту проводилось тестирование по оценке способностей обучиться технике выполнения ИК, разработанное G. Amarenco et al. (2011), включающее выполнение нескольких заданий с помощью карандаша и бумаги. Данные задания подразумевают выполнение обычных жестов (зажать карандаш указательным пальцем и переместить в сторону слухового прохода, обхватить карандаш пальцами ладони и удерживать вертикально, сложить и порвать бумагу), имитирующих движения для вы-

полнения ИК [11]. Каждое задание оценивалось по пятибалльной шкале, результат тестирования в 5 баллов соответствовал способности пациента легко обучиться и 0 баллов — обучение невозможно. Пациенты, которые по итогам тестирования получили результаты, свидетельствующие о невозможности обучения технике выполнения ИК, были исключены из исследования.

При получении результатов тестирования, свидетельствующих об обучаемости пациента, ему было предложено ознакомиться с памяткой об основных характеристиках ОЗМ, обусловленной ДГПЖ, и подробным алгоритмом действий в случае возникновения данного осложнения и заполнить специально разработанную, обезличенную анкету-опросник.

Анкета включала в себя вопросы относительно предпочитаемого метода дренирования мочевого пузыря в случае возникновения ОЗМ (установка постоянного уретрального катетера/ИК) и предпочитаемого метода дренирования мочевого пузыря, применяемого до планируемого оперативного вмешательства, в случае невозможности самостоятельного мочеиспускания (установка цистостомического дренажа/самостоятельное выполнение ИК), факторов, влияющих на выбор пациентами метода ИК, а также включала в себя оценку состояния при установке ранее уретрального катетера и после установки цистостомического дренажа, оценку способностей самостоятельного выполнения ИК. Оценка производилась по пятибалльной шкале, где 1 балл — отлично, 2 балла — очень хорошо, 3 балла — хорошо, 4 балла — посредственно, 5 баллов — плохо.

Всем пациентам после выбора оптимального метода было продемонстрировано видеопособие по выполнению самокатетеризации и предложено после его просмотра повторно пройти анкетирование.

**Статистический анализ.** Первичная обработка данных проводилась с помощью пакета OpenOffice®, а статистический анализ с помощью программы R®x64, версия 4.1.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Оценка нормальности распределения проводилась с помощью теста Shapiro-Wilk. Нативные показатели представлены в виде абсолютных значений (n) и их частот / долей (%).

Расчетные показатели — в виде средних (M) и стандартных отклонений (SD). Сравнение частот проводилось с помощью точного теста Fisher, сравнение долей выполнялось с помощью Z-теста пропорций. Для анализа статистической значимости изменений использовался W-критерий Wilcoxon для связанных выборок. Для сравнения изменений оценки пациентами своих способностей выполнять ИК самостоятельно до и после просмотра видеопособия использовался W-критерий Wilcoxon для связанных выборок. Для анализа вероятности выбора пациентами метода ИК в зависимости от их возраста, трудоустройства и оценки способностей выполнять самостоятельно ИК, а также для оценки отношений шансов (odds ratio) использовался метод многофакторной логистической регрессии, качество которой оценивалось построением ROC (Receiver Operator Characteristic)-кривых и вычислением площадей под ними – AUC (Area Under Curve). Различия считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты

Первоначально в опрос был вовлечён 231 пациент. 2 пациента были исключены из исследования в связи с полным отсутствием зрения и 3 пациента — в связи с неспособностью самообслуживания. 226 пациентов успешно прошли тестирование на оценку психического статуса. 26 пациентов были исключены из опроса в связи с невозможностью обучиться ИК по итогам прохождения тестирования по оценке способностей обучиться технике выполнения ИК (в связи с наличием в анамнезе тремора, пареза).

Результаты тестирования по оценке способностей обучиться технике выполнения ИК продемонстрировали, что 200 пациентов, включенных в исследование и способных обучиться выполнению ИК (получившие оценку 4 – 5 баллов по результатам тестирования), были подвергнуты анкетированию.

В итоге для анализа были доступны 200 анкет. Средний возраст пациентов составил  $69,8 \pm 9,3$  года. На момент анкетирования 153 (76,5%) пациента не были трудоустроенными. Возникновение ранее ОЗМ отмечали 57 (28,5%) пациентов. Операция на предстательной железе ранее выполнялась у 23 (11,5%) пациентов.

У 39 (19,5%) и 15 (7,5%) пациентов ранее устанавливались уретральный катетер и цистостомический дренаж. В рамках ответов на вопросы анкеты 2 (5,1%) пациента при установке уретрального катетера оценили свое состояние как «отлично», 3 (7,7%) — «очень хорошо», 5 (12,8%) — «хорошо», 4 (10,3%) — «посредственно» и 25 (64,1%) — «плохо». Состояние после цистостомического дренажа 2 (13,3%) пациента оценили как «хорошо», 4 (26,7%) — «посредственно» и 9 (60%) — «плохо». Таким образом, большинство пациентов как при установке уретрального катетера, так и после цистостомического дренажа свое состояние оценили как «плохо» (25 (64,1%) и 9 (60%) пациентов), что может говорить о низкой удовлетворенности пациентов при выборе вышеуказанных методов дренирования мочевого пузыря.

Говоря об оптимальном методе дренирования мочевого пузыря в случае возникновения ОЗМ, до просмотра обучающего видеопособия 116 (58%) пациентов предпочли бы применение ИК, и 84 (42%) пациента отдали бы своё предпочтение традиционному методу дренирования мочевого пузыря — установке постоянного уретрального катетера с госпитализацией. Средний возраст пациентов, отдавших предпочтение ИК, составил  $67,9 \pm 8,1$  года, а предпочитающих установку постоянного уретрального катетера —  $72,4 \pm 10,2$  года.

После демонстрации видеопособия по выполнению самокатетеризации количество пациентов, предпочитающих ИК, возросло на 30,2% (относительное увеличение) и составило 151 (75,5%). Абсолютное изменение доли пациентов, предпочитающих ИК, составило 17,5% [7,9%; 27,1%]. Различия между долями пациентов, предпочитающих ИК, до и после просмотра видеопособия, статистически значимы ( $p < 0,001$ ). Количество пациентов, отдавших предпочтение установке постоянного уретрального катетера, снизилось на 41,7% и составило 49 (25,5%).

Средний возраст пациентов, предпочитающих ИК, составил  $67,1 \pm 8,4$  года, а отдавших предпочтение установке постоянного уретрального катетера, —  $77,9 \pm 6,9$  года. ИК был более предпочтительным методом дренирования мочевого пузыря у пациентов в возрасте от 46 до 80 лет (83,7% от группы пациентов вышеуказанного диапазона

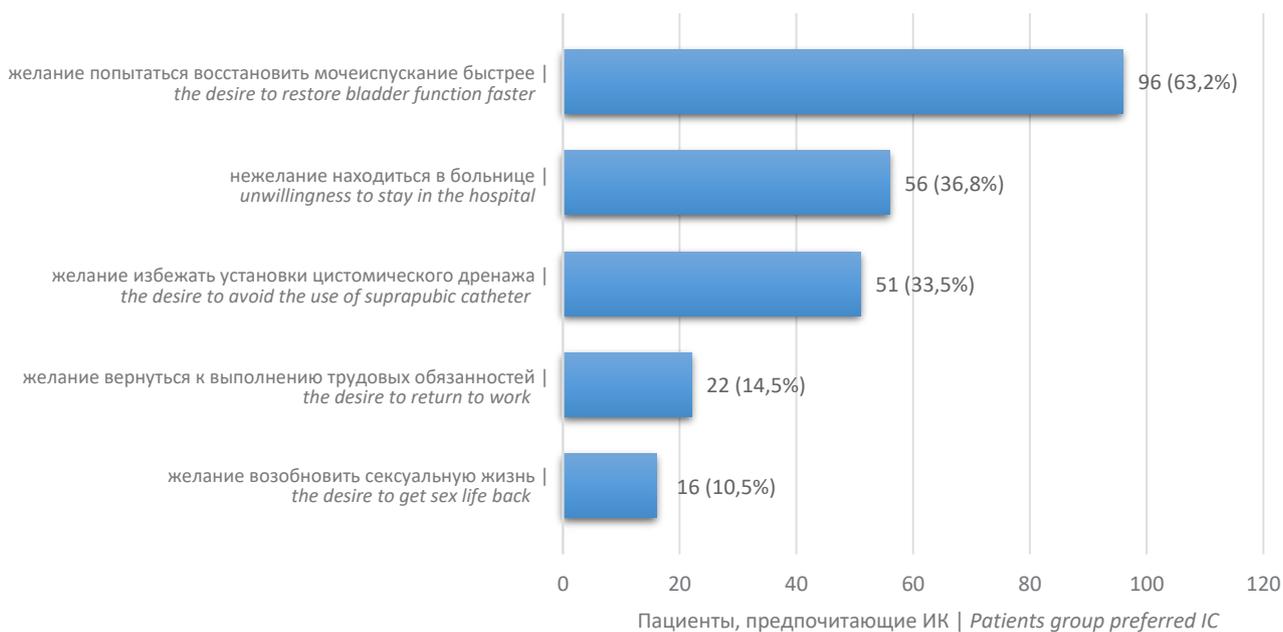
возраста). В целом пациенты старше 80 лет отдавали свое предпочтение госпитализации и установке постоянного уретрального катетера (75% от группы пациентов старше 80 лет), что может быть связано с их неуверенностью в своих способностях успешно проводить самостоятельно ИК без госпитализации и постоянного наблюдения врачом-урологом.

Говоря об оптимальном методе дренирования мочевого пузыря, применяемом до планируемого оперативного вмешательства, в случае невозможности самостоятельного мочеиспускания, до просмотра видеопособия 133 (66,5%) пациента предпочли бы выполнять ИК до операции и 67 (33,5%) — установку цистостомического дренажа. Средний возраст пациентов, предпочитающих применение ИК до планируемого оперативного вмешательства, составил  $67,9 \pm 7,8$  года, а установку цистостомического дренажа —  $73,5 \pm 10,7$  года соответственно.

После демонстрации видеопособия количество пациентов, предпочитающих выполнение ИК до планируемого оперативного вмешательства, возросло на 14,3% (относительное увеличение) и составило 152 (76%). Абсолютное изменение доли пациентов, предпочитающих выполнение ИК, составляет 9,5% [0,2%; 18,8%]. Разница между долями пациентов, предпочитающих ИК, до и после просмотра видеопособия статистически значима ( $p = 0,046$ ). Количество пациентов, отдавших предпочтение установке цистостомического дренажа, снизилось на 28,4% и составило 48 (24%).

Средний возраст пациентов, предпочитающих выполнение ИК до планируемого оперативного вмешательства, составил  $67,2 \pm 8,4$  года, а отдавших предпочтение установке цистостомического дренажа —  $78,1 \pm 6,9$  года. В целом решение о выборе выполнения ИК до планируемого оперативного вмешательства в большинстве случаев отмечено у пациентов младше 80 лет (84,3% от группы пациентов младше 80 лет), а пациенты старше 80 лет предпочитали установку цистостомического дренажа (75% от группы пациентов старше 80 лет).

Также опрошенными (152 пациента), предпочитающими метод ИК в качестве дренирования мочевого пузыря, отмечены значимые факторы, оказывающие влияние



**Рисунок 1.** Факторы, обуславливающие желание пациента выполнять ИК дома  
**Figure 1.** Factors contributing to patient willingness to perform in-home intermittent catheterisation

на их выбор данного метода. Так, в случае применения ИК 104 (68,4%) пациента попросили бы продемонстрировать технику ее выполнения, 54 (35,5%) предпочли бы госпитализироваться, чтобы ИК проводил врач-уролог, 54 (35,5%) выписались бы из стационара и выполняли бы катетеризацию самостоятельно, и 47 (30,9%) попросили бы предоставить катетеры, поскольку их самостоятельное приобретение влечет дополнительные сложности (финансовая нагрузка, неуверенность пациента в способности приобрести нужные катетеры).

Решение относительно выполнения ИК дома было обусловлено желанием попытаться восстановить мочеиспускание быстрее (на первые или вторые сутки) у 96 (63,2%) пациентов, нежеланием находиться в больнице — у 56 (36,8%) пациентов и желанием избежать установки цистостомического дренажа — у 51 (33,5%) пациента. 22 (14,5%) пациента отметили, что в том числе данное решение обусловлено желанием вернуться к выполнению трудовых обязанностей (81,8% трудоустроенных) и 16 (10,5%) — желанием возобновить сексуальную жизнь (рис. 1).

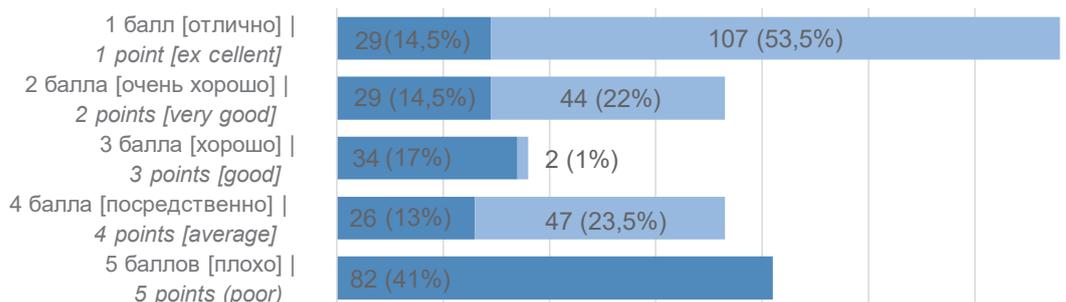
По пятибалльной шкале до просмотра видеопособия пациенты предварительно оценили свои способности выполнять самостоятельно ИК следующим образом: 29

(14,5%) — «отлично», 29 (14,5%) — «очень хорошо», 34 (17%) — «хорошо», 26 (13%) — «посредственно» и 82 (41%) — «плохо».

После демонстрации видеопособия количество пациентов, оценивших свои способности как «отлично», «очень хорошо» и «хорошо», увеличилось на 66,3%. Согласно полученным результатам 107 (53,5%) пациентов оценили свои способности как «отлично», 44 (22%) — «очень хорошо», 2 (1%) — «хорошо» и 47 (23,5%) — «посредственно» (рис. 2).

Подавляющее число пациентов (83,6%), оценивших свои способности как «отлично», «очень хорошо» и «хорошо», являются лицами в возрасте до 75 лет, и большинство пациентов (61,7%), оценивших свои способности как «посредственно», были старше 75 лет (рис. 3).

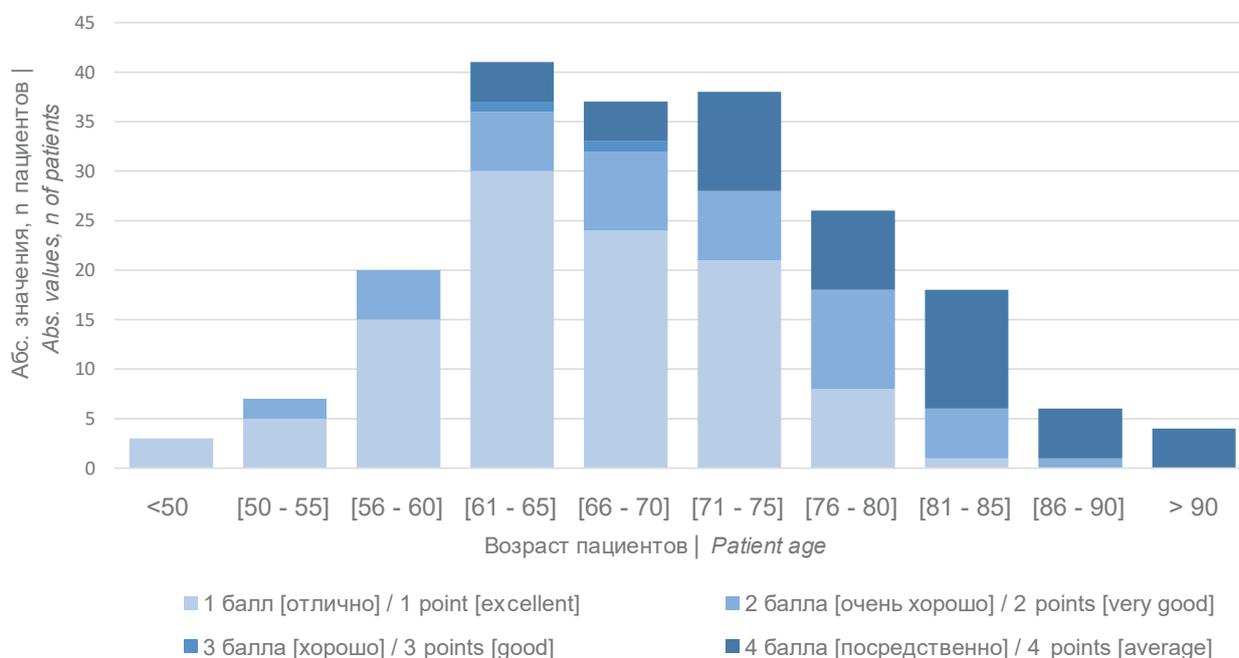
По результатам анализа изменения оценки пациентами своих способностей статистически значимы ( $p < 0,001$ ; медианное изменение самооценки с 95% ДИ [1,5; 2] составило 2). В целом после просмотра видеопособия 170 (85%) пациентов изменили свою оценку в лучшую сторону, остальные 30 (25%) сохранили оценку своих способностей как «отлично» (результаты изменений оценок приведены в таблице 1). Таким образом, просмотр видеопособия повышает психологическую



■ Результаты оценки до просмотра видеопособия | Results of assessment before watching the video  
■ Результаты оценки после просмотра видеопособия | Results of assessment after watching the video

**Рисунок 2.** Результаты оценки пациентами своих способностей выполнять интермиттирующую катетеризацию самостоятельно до и после просмотра видеопособия

**Figure 2.** Findings on patients' assessment of their ability-to-perform intermittent self-catheterisation independently before and after watching the video tutorial



**Рисунок 3.** Результаты оценки пациентами способностей выполнять интермиттирующую самокатетеризацию самостоятельно в зависимости от возраста

**Figure 3.** Age-related results of patients' assessment of their ability-to-perform intermittent self-catheterisation independently

готовность пациента к самостоятельному выполнению ИК.

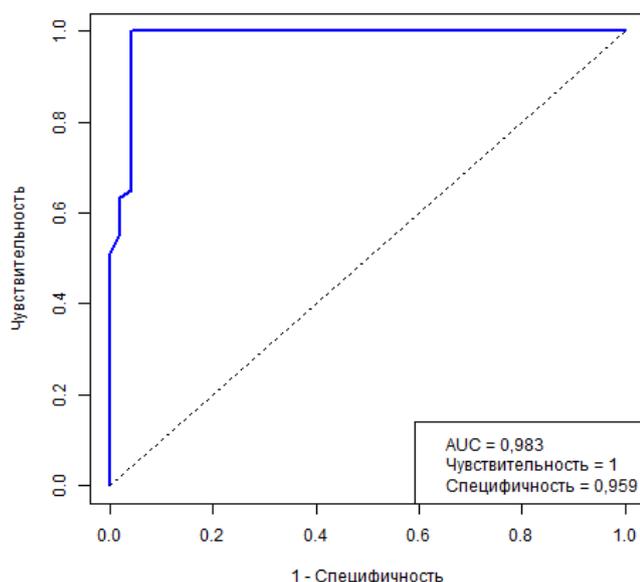
Для анализа статистически значимой связи между выбором пациентом метода ИК и его возрастом, трудоустройством и оценкой способности выполнения ИК самостоятельно построена модель многофакторной логистической регрессии. На рисунке 4 и 5 приведены ROC-кривые для моделей зависимости выбора метода ИК в случае возникновения ОЗМ и выбора метода ИК, применяемого до планируемого оперативного вмешательства, с вышеука-

занными параметрами. AUC для приведенных ROC-кривых > 0,9, что говорит об очень хорошем качестве модели.

По результатам анализа выявлена статистически значимая связь между выбором пациентом метода ИК и оценкой способностей самостоятельно выполнять ИК ( $p = 0$ ). Улучшение оценки способностей на 1 балл увеличивает в 21 раз решение пациента о выборе ИК в случае возникновения ОЗМ ( $p < 0,001$  при 95% ДВ 9,11 – 68,32) и в 41 раз решение пациента о выборе ИК в качестве метода, применяемого до планируемого

**Таблица.** Результаты изменений оценок пациентами своих способностей выполнять интермиттирующую катетеризацию самостоятельно  
**Table.** The results of changes in patients' assessments of the ability to practice intermittent self-catheterization

Разница изменения оценки до и после просмотра видеопособия (балл) The difference in the assessment change before and after watching the video (point)	Количество пациентов Number of patients
0	30 (15,0%)
1	77 (38,5%)
2	52 (26,0%)
3	32 (16,0%)
4	9 (4,5%)

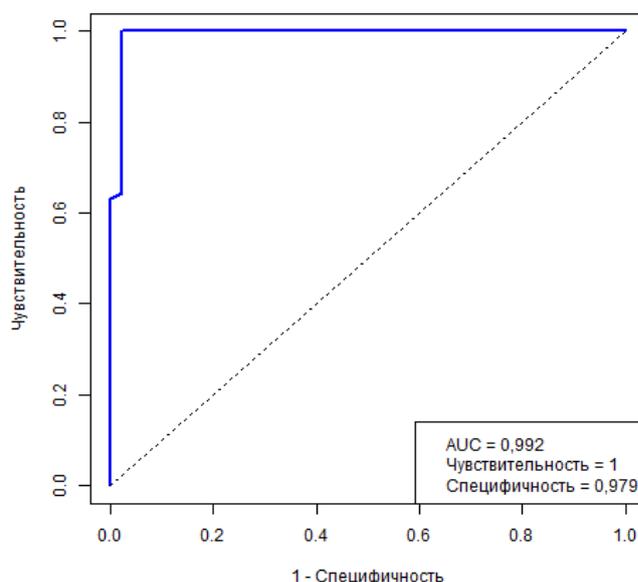


**Рисунок 4.** Результаты логистического регрессионного анализа (ROC-кривая) для модели зависимости «выбор пациентами метода интермиттирующей катетеризации в случае возникновения острой задержки мочи — возраст, трудоустройство, оценка способностей»  
**Figure 4.** The results of logistic regression analysis (ROC-curve) for the dependence model «patient choice of IC in case of AUR – age, employment, assessment of abilities»

оперативного вмешательства ( $p < 0,001$  при 95% ДИ 13,3 – 252,7). Статистически значимые связи между выбором ИК с другими параметрами отсутствуют.

### Обсуждение

Результаты проведенного нами опроса продемонстрировали, что 151 (75,5%) пациент предпочли применение ИК и 40 (25,5%) — установку постоянного уретрального катетера, а также 152 (76%) пациента предпочли бы применение ИК вплоть до планируемого оперативного вмешательства, 48 (24%) — установку цистостомического



**Рисунок 5.** Результаты логистического регрессионного анализа (ROC-кривая) для модели зависимости «выбор пациентами метода интермиттирующей катетеризации до планируемого оперативного вмешательства — возраст, трудоустройство, оценка способностей»  
**Figure 5.** Results of logistic regression analysis (ROC-curve) for the dependency model «patients choice of intermittent catheterisation method before planned surgical intervention — age, employment, ability assessment»

дренажа. Основными факторами, влияющими на выбор пациентами метода ИК, являлись: желание попытаться восстановить мочеиспускание быстрее (на первые или вторые сутки) — 96 (63,2%) пациентов, нежелание находиться в больнице — у 56 (36,8%), желание вернуться к выполнению трудовых обязанностей — у 22 (14,5%, из них 81,8% трудоустроенных) и желание избежать установки цистостомического дренажа — у 51 (33,5%).

Необходимо отметить, что в российской практике ранее проводился опрос предпочтений пациентов относительно опти-

мального метода дренирования мочевого пузыря. Так, в 2017 году В.А. Малхасяном и соавт. (2017) было проведено исследование, согласно результатам которого 35% пациентов предпочли установку уретрального катетера, 1% — ИК, и никто из опрошенных не выбрал в качестве метода дренирования мочевого пузыря установку надлобкового катетера. Большинство пациентов (64%) доверили право выбора тактики лечения доктору в связи с отсутствием представления о преимуществах и недостатках различных методов. Относительно выбора пациентами ИК 40,7% опрошенных отметили готовность применять данный метод при условии обладания навыком его выполнения и 54,7% не выбрали данный метод в связи с тем, что приобретение одноразовых катетеров является дополнительной сложностью [12]. Результаты нашего исследования также демонстрируют, что владение техникой выполнения ИК и возможность получения катетеров для самостоятельной катетеризации являются важными факторами, влияющими на выбор пациентами ИК. Так, 104 (68,4% от группы пациентов, предпочитающих ИК) пациента попросили бы продемонстрировать технику ее выполнения и 47 (30,9% от группы пациентов, предпочитающих ИК) попросили бы предоставить катетеры.

В современной литературе имеется ограниченное количество исследований, сравнивающих предпочтения пациентов относительно ИК и установки постоянного уретрального катетера. При этом результаты проведенных исследований также демонстрируют, что преимущественное количество пациентов (97 – 99%) отдают предпочтение ИК. Согласно результатам опроса, проведенного В. Yilmaz et al. (2014), 97,4% пациентов с травмой спинного мозга предпочли выполнение ИК в качестве альтернативы установке постоянного уретрального катетера [7]. Необходимо отметить, что 70% пациентов данного исследования имели недостаточную функцию кисти и 20% не могли сидеть. При этом основным беспокойством у данных пациентов перед выполнением самокатетеризации был страх навредить себе в силу недостаточности знаний. Иное исследование R.A. Hakvoort et al. (2011) продемонстрировало, что 98 – 99% пациентов предпочли ИК установке постоянного уретрального ка-

тетера при условии выполнения дренирования мочевого пузыря не больше одного или двух суток, и 92% пациентов предпочли данный метод в случае проведения катетеризации на протяжении трех суток [8].

Результаты зарубежных исследований относительно сравнения предпочтений пациентов в отношении ИК и цистостомического дренажа противоречивы и основаны на практике их применения пациентами. Так, согласно данным Т. Mitsui et al. (2000), пациенты, которым был установлен надлобковый катетер, были в большей степени удовлетворены, чем пациенты, применяющие ИК (52,0% vs 32,0%) [13]. Результаты исследования R. James et al. (2014) свидетельствуют, что позитивное влияние катетера на качество жизни в большей степени отмечали пациенты, применяющие ИК, чем пациенты с надлобковым катетером (61,5% vs 16,1%) [14]. Следует отметить, что большинство опрошенных в нашем исследовании ранее не имели представления о данных методах дренирования мочевого пузыря, и лишь 7,5% пациентов в анамнезе имели установку цистостомического дренажа, из них 40% предпочли ИК.

Результаты проведенного нами опроса также свидетельствуют, что неуверенность пациента в своих способностях самостоятельно выполнять ИК была сдерживающим психологическим фактором в первоначальном выборе данного метода дренирования. Нами выявлено, что оценка пациентами своих способностей оказывает статистически значимое влияние на выбор пациентами ИК ( $p < 0,001$ ). Так, улучшение оценки способностей на 1 балл увеличивает в 21 раз решение пациента о выборе ИК в случае возникновения ОЗМ ( $p < 0,001$  при 95% ДИ, равном 9,11 – 68,32) и в 41 раз решение пациента о выборе ИК в качестве метода, применяемого до планируемого оперативного вмешательства ( $p < 0,001$  при 95% ДИ 13,3 – 252,7). Демонстрирование нами обучающего видеопособия по самокатетеризации привело к статистически значимому изменению пациентами оценок своих способностей к самостоятельному выполнению ИК ( $p < 0,001$ , медианное изменение самооценки с 95% ДИ [1,5; 2] составило 2). Таким образом, просмотр пациентами видеопособия оказывает позитивное влияние на психологическую готовность пациента к вы-

бору ИК и способствует ее повышению. Данный вывод в том числе подтверждается результатами проведенного исследования Y. Culha et al. (2022)., согласно которым просмотр пациентами видеопособия способен облегчить обучение и улучшить практические навыки пациента. Так, группа пациентов, которым демонстрировалось видеопособие, имела выше оценку освоения навыков выполнения ИК (10,77 vs 7,42 балла,  $p < 0,001$ ), испытывала меньшую боль при самокатетеризации (6 vs 10 баллов,  $p < 0,05$ ) и имела меньшее количество осложнений (случаи возникновения инфекции мочевыводящих путей — 5% vs 30% пациентов, возникновения гематурии — 2,5% vs 32,5%, возникновения стриктуры уретры — 2,5% vs 22,5% ( $p < 0,05$ ), чем группа пациентов, которым видеопособие не демонстрировалось [15].

Также результаты нашего анализа выявили, что возраст пациента не оказывает статистически значимого влияния на решение пациента о выборе ИК ( $p > 0,4$ ). При этом в исследовании M.E. Girotti et al. (2011) проанализирована приверженность пациента выполнять ИК относительно возраста пациента. Приверженность к выполнению ИК у пациентов старше 60 лет составила 33%, в связи с чем авторы предположили, что у пожилых людей отсутствует мотивация к самостоятельному выполнению ИК, а также снижена способность к принятию новых стрессовых ситуаций [16]. Результаты проведенного нами опроса демонстрируют, что ИК в целом более предпочтительный метод дренирования мочевого пузыря у пациентов до 80 лет. 75% пациентов старше 80 лет оценили свои способности к выполнению ИК как «посредственные» и, соответ-

ственно, предпочли установку постоянного уретрального катетера / цистостомического дренажа. Возможно, решение данных пациентов было в силу возраста обусловлено их неуверенностью в возможности выполнять ИК самостоятельно, и они предпочли госпитализацию и постоянное присутствие врача-уролога. Результаты исследования V.A. Parsons et al. (2012) свидетельствуют, что возраст не оказывает существенного влияния на показатели успеха ИК, это развеивает предубеждение, что пожилым пациентам может быть трудно овладеть данной техникой. Показатель успеха ИК в данном исследовании у пациентов мужского пола во всех возрастных группах составил 80% (более половины пациентов были старше 65 лет) [17]. Таким образом, возраст не может быть сдерживающим фактором в выборе метода ИК, при этом для достижения наилучшего результата лечения важно оценивать мотивацию пациента в случае выполнения техники ИК самостоятельно.

### Заключение

На выбор пациентом метода ИК статистически значимо оказывают влияние его уверенность в своих способностях выполнять ИК (субъективная готовность) и демонстрация обучающего видеопособия по выполнению самокатетеризации.

Ввиду высокой эффективности и безопасности ИК, данный метод следует внедрять в широкую клиническую практику на основании алгоритма, включающего оценку физической способности пациента для выполнения ИК, а также субъективную оценку его способности произвести ИК с использованием видеопособия.

### Список литературы | References

1. Desgrandchamps F, De La Taille A, Doublet JD; RetenFrance Study Group. The management of acute urinary retention in France: a cross-sectional survey in 2618 men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2006;97(4):727-733. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06109.x
2. Fitzpatrick JM, Desgrandchamps F, Adjali K, Gomez Guerra L, Hong SJ, El Khalid S, Ratana-Olarn K; Reten-World Study Group. Management of acute urinary retention: a worldwide survey of 6074 men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2012;109(1):88-95. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10430.x
3. Малхасян В.А., Котов С.В., Мамаев И.Э., Беломятцев С.В., Перов Р.А., Пульбере С.А., Волнухин А.И., Пушкарь Д.Ю. Эффективность и безопасность интермиттирующей катетеризации для купирования острой задержки мочи: проспективное сравнительное рандомизированное исследование. *Урология.* 2022;(6):9-15. Malkhasyan V.A., Kotov S.V., Mamaev I.E., Belomytcev S.V., Perov R.A., Pulbere S.A., Volnukhin A.I., Pushkar D.U. Efficacy and safety of intermittent catheterization for acute urinary retention: a prospective comparative randomized study. *Urologiia.* 2022;(6):9-15. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2022.6.9-15
4. Пушкарь Д.Ю., Малхасян В.А., Ходырева Л.А., Раснер П.И., Куприянов Ю.А., Дударева А.А., Семенякин И.В., Енгай В.А., Зингеренко М.Б., Зинухов А.Ф., Мамаев И.Э., Ответчиков И.Н., Редькович В.И., Сулейманов С.И., Тахирзаде Т.Б., Тедеев В.В., Трушкин Р.Н., Цыганов С.В., Мотин П.И., Ласский И.А. Анализ и оптимизация медицинской помощи пациентам с острой задержкой мочеиспускания.

- кания, поступающим в стационары г. Москвы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016;(2):4-7.  
Pushkar D.Yu., Malhasyan V.A., Hodyreva L.A., Rasner P.I., Kupriyanov Yu.A., Dudareva A.A., Semenyakin I.V., Engay V.A., Zingerenko M.B., Zinuhov A.F., Mamaev I.E., Otvetchikov I.N., Red'kovich V.I., Suleymanov S.I., Tahirzade T.B., Tedeev V.V., Trushkin R.N., Cyganov S.V., Motin P.I., Lasskiy I.A. Analysis of medical care and optimization for patients with acute urinary retention admitted to hospital in Moscow. *Experimental & clinical urology*. 2016;(2):4-7. (In Russian). eLIBRARY ID: 29899533; EDN: ZENOUJ
5. Зимичев А.А., Виноградов Д.С., Тарасов И.В., Гусев Д.О., Почивалов А.С., Мирзоев Д.Д. Современное состояние проблемы выбора метода дренирования мочи у пациентов с острой задержкой мочеиспускания. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2020;20(5-6):143-150. Alexander A.A., Vinogradov D.S., Tarasov I.V., Gusev D.O., Pochivalov A.S., Mirzoev D.D. Choosing the method of urine derivation in patients with acute urinary retention: current status of the problem. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2020;20(5-6):143-150. (In Russian). DOI: 10.17816/2072-2354.2020.20.3.143-150
  6. *Delivering quality health services: a global imperative for universal health coverage*. Geneva: World Health Organization, Organisation for Economic Co-operation and Development, and The World Bank; 2018.
  7. Yılmaz B, Akkoç Y, Alaca R, Erhan B, Gündüz B, Yıldız N, Gök H, Köklü K, Cınar E, Alemдароğlu E, Ersöz M, Karapolat H, Demir Y, Bardak AN, Turna I, Catalbaş N, Güneş S, Tunç H. Intermittent catheterization in patients with traumatic spinal cord injury: obstacles, worries, level of satisfaction. *Spinal Cord*. 2014;52(11):826-830. DOI: 10.1038/sc.2014.134
  8. Hakvoort RA, Nieuwkerk PT, Burger MP, Emanuel MH, Roovers JP. Patient preferences for clean intermittent catheterisation and transurethral indwelling catheterisation for treatment of abnormal post-void residual bladder volume after vaginal prolapse surgery. *BJOG*. 2011;118(11):1324-1328. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03056.x
  9. Abidfahem T, Lee K. Comparison of health related quality of life and health related outcomes among male patients with spinal cord injury with indwelling vs intermittent bladder catheterization - A pilot study. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2020;11:2537-2542. DOI: 10.26452/ijrps.v11i1SPLA.4150
  10. Chapple A, Prinjha S, Salisbury H. How users of indwelling urinary catheters talk about sex and sexuality: a qualitative study. *Br J Gen Pract*. 2014;64(623):e364-e371. DOI: 10.3399/bjgp14X680149
  11. Amarenco G, Guinet A, Jousse M, Verollet D, Ismael SS. Pencil and paper test: a new tool to predict the ability of neurological patients to practice clean intermittent self-catheterization. *J Urol*. 2011;185(2):578-582. DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.106
  12. Малхасян В.А., Геворкян Р.Р., Семенякин И.В., Пушкарь Д.Ю. Оптимальный метод дренирования мочевого пузыря у пациентов с острой задержкой мочеиспускания. *Вопросы урологии и андрологии*. 2017;5(2):17-21. Malkhasyan V.A., Gevorkyan R.R., Semenyakin I.V., Pushkar D.Yu. An optimal method for drainage of the urinary bladder in patients with acute urinary retention. *Vopr. urol. androl. (Urology and Andrology)*. 2017;5(2):17-21. (In Russian). DOI: 10.20953/2307-6631-2017-2-17-21
  13. Mitsui T, Minami K, Furuno T, Morita H, Koyanagi T. Is suprapubic cystostomy an optimal urinary management in high quadriplegics? A comparative study of suprapubic cystostomy and clean intermittent catheterization. *Eur Urol*. 2000;38(4):434-438. DOI: 10.1159/000020320
  14. James R, Frasure HE, Mahajan ST. Urinary catheterization may not adversely impact quality of life in multiple sclerosis patients. *ISRN Neurol*. 2014;2014:167030. DOI: 10.1155/2014/167030
  15. 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
  16. 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):766-772. DOI: 10.1590/s1677-55382011000600013
  17. Parsons BA, Narshi A, Drake MJ. Success rates for learning intermittent self-catheterisation according to age and gender. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(4):1127-1131. DOI: 10.1007/s11255-012-0136-x

#### Сведения об авторах | Information about the authors

**Алексей Игоревич Волнухин** | Alexey I. Volnukhin  
<https://orcid.org/0009-0008-9305-5049>; [volnuhin-alexey@rambler.ru](mailto:volnuhin-alexey@rambler.ru)

**Дмитрий Юрьевич Пушкарь** — акад. РАН, д-р мед. наук, профессор акад. РАН | Dmitry Yu. Pushkar — Dr.Sc.(Med), Full Prof., Acad. of the RAS  
<https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>; [pushkardm@mail.ru](mailto:pushkardm@mail.ru)

**Виген Андреевич Малхасян** — д-р мед. наук | Vigen A. Malkhasyan — Dr.Sc.(Med)  
<https://orcid.org/0000-0002-2993-884X>; [vigenmalkhasyan@gmail.com](mailto:vigenmalkhasyan@gmail.com)



## Экспрессия экзосомальных микроРНК miR-34a и miR-210 при мужском бесплодии: связь с морфокинетическими параметрами и фрагментацией ДНК сперматозоидов

© Шамиль Н. Галимов<sup>1</sup>, Эльмира Ф. Галимова<sup>1</sup>, Ирина Р. Гилязова<sup>1,4</sup>, Иван Д. Громенко<sup>1</sup>, Юлия Ю. Громенко<sup>2</sup>, Дарья Д. Громенко<sup>1</sup>, Камиль Ш. Галимов<sup>3</sup>, Валентина Д. Котенко<sup>3</sup>, Теона З. Ткешелашвили<sup>3</sup>, Гульшат Р. Абдеева<sup>1</sup>, Петр Ф. Литвицкий<sup>3</sup>, Валентин Н. Павлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет [Уфа, Россия]

<sup>2</sup> Медицинский центр «Семья» [Уфа, Россия]

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) [Москва, Россия]

<sup>4</sup> Институт биохимии и генетики — Уфимский федеральный исследовательский центр РАН [Уфа, Россия]

### Аннотация

**Введение.** Бесплодием страдают десятки миллионов мужчин и женщин во всём мире. Примерно в половине случаев причиной недуга являются мужчины. В последние десятилетия наблюдается существенное снижение качества эякулята у мужчин, что проявляется уменьшением концентрации и подвижности сперматозоидов. Недостаточная диагностическая и прогностическая ценность результатов рутинного анализа спермы ставит задачу по разработке эффективных диагностических инструментов и поиску надёжных биомаркеров мужского бесплодия. Наиболее перспективным из них может стать оценка экспрессии микроРНК сперматозоидов.

**Цель исследования.** Изучить роль экзосомальных микроРНК miR-34a и miR-210 сперматозоидов в развитии мужского бесплодия.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включены 150 мужчин в возрасте 25 – 49 лет; из них 96 пациентов — с диагнозом идиопатического бесплодия. Группу сравнения составили 54 фертильных мужчины. Для оценки структуры и подвижности сперматозоидов использовали результаты стандартного исследования эякулята (ВОЗ, 2021) и компьютерного анализа данных с использованием программного обеспечения MMC Sperm (MMCSoft, Санкт-Петербург, РФ). Оценка степени фрагментации ДНК осуществлялась методом TUNEL. Для анализа экспрессии miR-34a и miR-210 проводили количественную ПЦР в реальном времени с использованием набора miRCURY LNA SYBR Green PCR Kit («Qiagen» GmbH, Hilden, Germany) и системы обнаружения продуктов ПЦР Rotor-Gene Q («Qiagen» GmbH, Hilden, Germany).

**Результаты.** Изучение эякулята методом Computer Assisted Sperm Analysis System (CASA) выявило статистически достоверную связь уровня фрагментации ДНК сперматозоидов с показателями скорости их движения: прямолинейного (VSL) ( $r = -0,522726$ ;  $p < 0,01$ ), криволинейного (VCL) ( $r = -0,499096$ ;  $p < 0,01$ ), по среднему пути (VAP) ( $r = -0,429533$ ;  $p < 0,01$ ), а также с амплитудой бокового смещения головки (ALH) ( $r = -0,294779$ ,  $p < 0,01$ ), линейностью их криволинейного пути (LIN) ( $r = -0,385796$ ;  $p < 0,01$ ), степенью прямолинейно направленных движений (STR) ( $r = -0,268248$ ;  $p < 0,05$ ) и их прогрессивной подвижностью ( $r = -0,411547$ ;  $p < 0,01$ ). Исследование уровня экспрессии микроРНК в экзосомах сперматозоидов выявило статистически значимое снижение её микроРНК-34a пула ( $p = 0,0116$ ). Согласно шкале Chaddock, сила корреляционной связи между экспрессией miR-210 и эффективностью программ BPT была выражена умеренно (0,437993). Обратная зависимость экспрессии miR-34a с результатами ЭКО и ИКСИ была слабой (0,135314).

**Заключение.** Результаты биоинформационного анализа уровня экзосомальных микроРНК-34a и микроРНК-210, участвующих в регуляции процессов сперматогенеза, свидетельствуют о прямой связи их изменений с динамикой кинетических и морфологических показателей гамет, а также с состоянием процесса фрагментации их ДНК. Эти данные позволяют говорить о разных уровнях экспрессии генов у бесплодных пациентов и мужчин с доказанной фертильностью, а также у пациентов с успешными и повторными неудачными исходами процедуры BPT.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие; микроРНК-34a; микроРНК-210; фрагментация ДНК

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке РНФ в рамках гранта № 23-25-00140. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года.

**Вклад авторов:** Ш.Н. Галимов — концепция исследования, научное руководство, научное редактирование; Э.Ф. Галимова — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; Ю.Ю. Громенко — обзор литературы, сбор данных; И.Д. Громенко, Д.Д. Громенко — сбор данных, работа с биологическим материалом; К.Ш. Галимов, В.Д. Котенко, Т.З. Ткешелашвили — сбор данных; И.Р. Гилязова — анализ данных, научное редактирование; Г.Р. Абдеева — статистическая обработка данных; П.Ф. Литвицкий — концепция исследования; В.Н. Павлов — научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Шамиль Нариманович Галимов; sngalim@mail.ru

**Поступила в редакцию:** 03.04.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

**Для цитирования:** Галимов Ш.Н., Галимова Э.Ф., Гилязова И.Р., Громенко И.Д., Громенко Ю.Ю., Громенко Д.Д., Галимов К.Ш., Котенко В.Д., Ткешелашвили Т.З., Абдеева Г.Р., Литвицкий П.Ф., Павлов В.Н. Экспрессия экзосомальных микроРНК miR-34a и miR-210 при мужском бесплодии: связь с морфокинетическими параметрами и фрагментацией ДНК сперматозоидов. *Вестник урологии*. 2024;12(4):34-42. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-34-42.

## Expression of exosomal microRNAs miR-34a and miR-210 in male infertility: relationship with morphokinetic parameters and sperm DNA fragmentation

© Shamil N. Galimov<sup>1</sup>, Elmira F. Galimova<sup>1</sup>, Irina R. Gilyazova<sup>1,4</sup>,  
Ivan D. Gromenko<sup>1</sup>, Yulia Yu. Gromenko<sup>2</sup>, Darya D. Gromenko<sup>1</sup>,  
Kamil Sh. Galimov<sup>3</sup>, Valentina D. Kotenko<sup>3</sup>, Teona Z. Tkeshelashvili<sup>3</sup>,  
Gulshat R. Abdeeva<sup>1</sup>, Petr F. Litvitsky<sup>3</sup>, Valentin N. Pavlov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University [Ufa, Russian Federation]

<sup>2</sup> Medical Center «Family», LLC [Ufa, Russian Federation]

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) [Ufa, Russian Federation]

<sup>4</sup> Institute of Biochemistry and Genetics – Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences [Ufa, Russian Federation]

### Abstract

**Introduction.** Infertility affects tens of millions of men and women across the globe. In approximately half of cases, male factors are the cause of infertility. In recent decades, there has been a significant decline in the quality of male ejaculate, which is characterized by reduced sperm concentration and motility. The insufficient diagnostic and prognostic value of routine semen analysis results highlights the challenge of developing effective diagnostic tools and searching for reliable biomarkers of male infertility. One of the most promising approaches may be assessing sperm microRNA expression.

**Objective.** To study the role of sperm exosomal microRNAs miR-34a and miR-210 in the development of male infertility.

**Materials & methods.** The retrospective study included 150 men aged 25 – 49 years; of these, 96 patients were diagnosed with idiopathic infertility. The comparison group consisted of 54 fertile men. To assess the structure and motility of sperm, the results of a standard ejaculate study (WHO, 2021) and computer data analysis using MMC Sperm (MMCSOFT, St. Petersburg, Russia) software were used. The degree of DNA fragmentation was assessed using the TUNEL method. To analyze the expression of miR-34a and miR-210, quantitative real-time PCR was performed using the miRCURY LNA SYBR Green PCR Kit («Qiagen» GmbH, Hilden, Germany) and the Rotor-Gene Q PCR product detection system («Qiagen» GmbH, Hilden, Germany).

**Results.** The study of ejaculate using the Computer Assisted Sperm Analysis System (CASA) method revealed a statistically significant relationship between the level of DNA fragmentation of sperm and indicators of the speed of their movement: rectilinear (VSL) ( $r = -0.522726$ ;  $p < 0.01$ ), curvilinear (VCL) ( $r = -0.499096$ ;  $p < 0.01$ ), along the middle path (VAP) ( $r = -0.429533$ ;  $p < 0.01$ ), as well as with the amplitude of lateral head displacement (ALH) ( $r = -0.294779$ ,  $p < 0.01$ ), the linearity of their curvilinear path (LIN) ( $r = -0.385796$ ;  $p < 0.01$ ), the degree of straight-line movements (STR) ( $r = -0.268248$ ;  $p < 0.05$ ) and their progressive mobility ( $r = -0.411547$ ;  $p < 0.01$ ). A study of the level of microRNA expression in sperm exosomes revealed a statistically significant decrease in its miRNA-34a pool ( $p = 0.0116$ ). According to the Chaddock scale, the strength of the correlation between miR-210 expression and the effectiveness of ART programs was moderate (0.437993). The inverse relationship between miR-34a expression and IVF and ICSI results was weak (0.135314).

**Conclusion.** The analysis of exosomal microRNA-34a and microRNA-210, which are involved in the regulation of spermatogenesis, reveals a direct correlation between their variations and changes in the kinetic and morphological parameters of gametes. It also indicates a relationship with the state of DNA fragmentation. These findings suggest varying levels of gene expression among infertile patients, men with proven fertility, and those undergoing assisted reproductive technology (ART) treatments, both with successful and repeated unsuccessful outcomes.

**Keywords:** male infertility; microRNA-34a; microRNA-210; DNA fragmentation

**Financing.** The study was supported by the Russian Science Foundation under grant No. 23-25-00140. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Ethical approval.** The study was carried out in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013).

**Authors' contribution:** Sh.N. Galimov — research concept, scientific supervision, scientific editing; E.F. Galimova — study design, drafting the manuscript; Yu.Yu. Gromenko — literature review, data acquisition; I.D. Gromenko, D.D. Gromenko — data acquisition, biological material handling; K.Sh. Galimov, V.D. Kotenko, T.Z. Tkeshelashvili — data acquisition; I.R. Gilyazova — data analysis, scientific editing; G.R. Abdeeva — statistical data processing; P.F. Litvitsky — research concept; V.N. Pavlov — scientific guide.

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

**Received:** 04/03/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

**For citation:** Galimov Sh.N., Galimova E.F., Gilyazova I.R., Gromenko I.D., Gromenko Yu.Yu., Pavlov V.N. Expression of exosomal microRNAs miR-34a and miR-210 in male infertility: relationship with morphokinetic parameters and sperm DNA fragmentation. *Urology Herald*. 2024;12(4):34-42. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-34-42.

## Введение

В современных условиях проблема снижения рождаемости и невозможность иметь ребёнка в каждой семье являются важными как для общества в целом, так и для благополучия отдельного человека. Существенная роль в этих процессах наряду с социально-экономическими факторами принадлежит бесплодию, которым страдают до 15% семейных пар [1 – 3]. При этом не менее половины всех зарегистрированных случаев связано с нарушением репродуктивной функции мужчин. Несмотря на совершенствование методов дифференциальной диагностики различных форм мужского бесплодия, включая молекулярно-генетические технологии, от 30 до 70% всех случаев обозначаются как идиопатические, то есть без установленной конкретной причины нарушения фертильности [4, 5].

Сперматогенез — это контролируемый многоступенчатый процесс, в ходе которого образуются зрелые сперматозоиды. Нарушение сперматогенеза у мужчин может иметь различную этиологию и молекулярные механизмы, которые ещё предстоит выявить. Известно, что почти 2000 генов координируют сперматогенез [6]. Выявление причин их дисфункции, а также роли различных регуляторных молекул, включая микроРНК, является важнейшим предметом исследования современной андрологии.

МикроРНК (miRNAs) представляют собой тип некодирующих РНК длиной около 22 нуклеотидов, играющих существенную роль в реализации посттранскрипционных процессов. Изменения экспрессии микроРНК ассоциируют с качеством ооцитов, а также олиго-, астено- и тератозооспермией [7, 8]. Изучение микроРНК является важной составляющей научных исследований,

поскольку они циркулируют в различных биологических средах и достаточно легко обнаруживаются даже в низких концентрациях. МикроРНК выявляются намного раньше белковых маркеров, что позволяет диагностировать заболевание на ранней стадии. МикроРНК более стабильны, чем мРНК, поскольку защищены от действия эндогенных РНКаз и существуют в виде комплексов с различными белками или другими веществами [9]. В настоящее время микроРНК рассматриваются как эффективные модуляторы всех этапов репродуктивного процесса, включая гаметогенез, оплодотворение, имплантацию эмбриона, эмбриональное развитие и сохранение беременности [10, 11].

**Цель исследования:** изучить роль экзосомальных микроРНК miR-34a и miR-210 сперматозоидов в развитии мужского бесплодия.

## Материалы и методы

В ретроспективном исследовании приняли участие 150 мужчин в возрасте 25 – 49 лет, которые наблюдались в медицинском центре «Семья» г. Уфы, из них 96 пациентов были с диагнозом «Идиопатическое мужское бесплодие». Средний возраст обследованных составил  $32,3 \pm 3,6$  года. В группу сравнения вошли 54 фертильных мужчины. Все участники подписали форму информационного согласия. Процедуры исследования одобрены локальным этическим комитетом.

Обследуемые сдавали эякулят после двухдневного полового воздержания. Исследуемые образцы хранили при температуре  $-80^\circ\text{C}$  не более 3 месяцев. Соблюдены все принципы предварительной подготовки к сдаче спермы. Все обследуемые предварительно прошли анкетирование.

Критериями отбора пациентов стали: возраст от 20 до 50 лет, отсутствие тяжёлых соматических заболеваний, детей и вредных привычек. Критерии исключения — тяжёлая соматическая патология, заболевания яичек и их придатков, наличие варикоцеле. Кроме того, в работе были использованы дополнительные результаты обследования для включения в исследование, в которых учитывались сведения о гормональном статусе пациента (ФСГ, ЛГ, тестостерон, пролактин), данные инструментальных методов (трансректального ультразвукового исследования простаты, УЗИ мошонки) и классическая спермограмма.

Для оценки структуры и подвижности сперматозоидов использовали результаты стандартного исследования эякулята, проводимого специалистом в ручном режиме, а также компьютерного анализа методом Computer Assisted Sperm Analysis System (CASA). В анализе CASA применялось программное обеспечение MMC Sperm (MMCSoft, Санкт-Петербург, РФ). Изучались такие параметры, как скорость криволинейного (VCL) и прямолинейного движений (VSL), скорость движения по среднему пути (VAP); амплитуда бокового смещения головки сперматозоида (ALH); линейность криволинейного пути (LIN); степень отклонения фактической траектории относительно усреднённой (WOB); частота, с которой криволинейная траектория пересекала средний путь движения сперматозоидов (BCF); показатель прямолинейно направленных движений (STR). Оценка степени фрагментации ДНК осуществлялась методом TUNEL (The terminal deoxynucleotidyl-transferase-mediated dUTP nick end labeling assay). Для подсчёта доли клеток с повреждённой ДНК использовали проточную цитометрию на аппарате Beckman Coulter Navios Flow Cytometer.

Основной этап работы заключался в исследовании процессов экспрессии miR-210 и miR-34a, ассоциированных со сперматогенезом, в том числе у пациентов с повторными неудачными исходами ВРТ. Этот этап исследования выполнен в Институте урологии и клинической онкологии Башкирского государственного медицинского университета.

Для анализа экспрессии miR-34a, miR-210 проводили количественную ПЦР в реальном времени с использованием

набора miRCURY LNA SYBR Green PCR Kit («Qiagen» GmbH, Hilden, Germany) и системы обнаружения продуктов ПЦР в реальном времени Rotor-Gene Q («Qiagen» GmbH, Hilden, Germany). В качестве эндогенного контроля использовали микроРНК-16 и микроРНК-1228, а также синтетические молекулы UniSp2, UniSp4, UniSp5, UniSp6. Синтетическую cel-микроРНК-39 использовали для экзогенного контроля выделения, обратной транскрипции и амплификации («Qiagen» GmbH, Hilden, Germany). Для интерпретации полученных результатов применён биоинформатический анализ  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ . В основе этого метода лежит положение о том, что разница в величине «порогового цикла» ( $\Delta Ct$ ) — цикла, в котором наблюдалась детектируемая флуоресценция между интересующим и контрольным геном, пропорциональна уровню относительной экспрессии интересующего гена.

**Статистический анализ.** Для статистической обработки данных применялось программное обеспечение Pandal Python Data Analysis Library, для визуализации результатов — Plotly Python Open Source. При расчётах показателей использовано программное обеспечение Python 10.3 (Python Software Foundation, Delaware, DE, USA) пакет SciPy v1.11.4. Количественные показатели представлены в виде средних ( $M$ )  $\pm$  стандартным отклонением ( $SD$ ) или в виде частот / долей (%). После проведения проверки на нормальность распределения показателей с помощью теста Shapiro-Wilk была использована ранговая корреляция Spearman для выявления взаимосвязанных величин. Сила корреляционных связей оценивалась по шкале Chaddock. Уровень достоверности различий —  $p < 0,05$ .

### Результаты

Формы патологии у мужчин с бесплодием представлены в таблице 1. Из неё видно, что основной контингент составили пациенты с диагнозом «идиопатическое бесплодие». В таблице 2 представлены показатели спермограмм пациентов с идиопатическим бесплодием и фертильных мужчин контрольной группы.

Бесплодные пациенты и фертильные мужчины статистически достоверно отличались по показателям концентрации и содержания аномальных сперматозоидов в эякуляте и не имели статистически

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов

Причины бесплодия	Число наблюдений	%
Идиопатическая олигозооспермия, астенозооспермия, тератозооспермия	96	64
Варикоцеле	16	10,6
Азооспермия	3	2
Воспалительные заболевания придаточных желез	11	7,3
Эндокринный фактор	2	2
Врождённые аномалии репродуктивной системы	8	5,3
Иммунологический фактор	1	0,6
Другие причины	13	8,6
Всего	150	100

**Таблица 2.** Показатели спермограмм обследованных мужчин

Параметры (M ± m)	Фертильные доноры (n = 42)	Бесплодные (n = 96)
Объём эякулята, мл	3,6 ± 0,2	3,5 ± 0,2
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	71,2 ± 5,4	23,5 ± 2,2 *
Морфологически нормальные формы, %	60,3 ± 5,9	20,9 ± 0,8 *
Прогрессивно-подвижные сперматозоиды, %	44,7 ± 2,4	41,9 ± 1,8

**Примечание.** \*  $p < 0,05$  — по сравнению с контрольной группой

значимых различий по его объёму и содержанию прогрессивно-подвижных клеток. В настоящее время имеются многочисленные сведения о том, что данные спермограммы не несут надёжной информации о возможности зачатия ребёнка. В связи с этим в нашей работе был использован метод компьютерного анализа кинетических свойств сперматозоидов (CASA), который характеризуется высокой объективностью и репрезентативностью [12, 13].

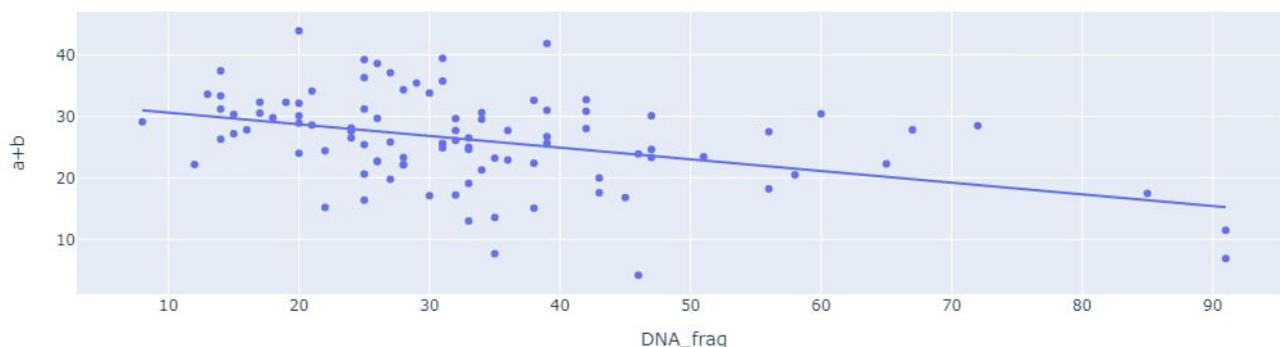
На рисунке 1 показана взаимосвязь степени фрагментации ДНК и уровня прогрессивной подвижности сперматозоидов. Полученные данные были проанализированы с использованием метода ранговой корреляции Spearman.

Нами выявлена группа параметров, имеющих значимую корреляционную связь с процессом ДНК-фрагментации.

Так, прогрессивная подвижность сперматозоидов была обратно пропорциональна степени повреждения генетического материала ( $r = -0,411547$ ;  $p < 0,01$ ) (рис. 1). Это коррелирует с данными других авторов [14, 15]. Сила обратной связи по шкале Chaddock оценивалась как умеренная.

Из определяемых с помощью компьютерного анализа показателей эякулята достоверно значимую ассоциацию с уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов имели VCL, VSL, VAP, ALH, LIN и STR. Результаты представлены в таблице 3.

Наиболее сильная корреляционная связь уровня фрагментации ДНК сперматозоидов выявлена с показателем их прямолинейной скорости движения — VCL ( $r = -0,522726$ ;  $p < 0,01$ ). Согласно шкале Chaddock сила ассоциации оценивалась как умеренная. К параметрам с умеренной кор-



**Рисунок 1.** Взаимосвязь фрагментации ДНК и прогрессивной подвижности сперматозоидов

**Таблица 3.** Взаимосвязь уровня фрагментации ДНК и кинетических характеристик сперматозоидов, полученных с помощью компьютерного анализа показателей эякулята CASA

Параметр	Коэффициент корреляции Spearman, r	P
Прогрессивная подвижность	-0,411547	< 0,01
VCL	-0,499096	< 0,01
VSL	-0,522726	< 0,01
VAP	-0,429533	< 0,01
ALH	-0,294779	< 0,01
BCF	-0,025033	> 0,05
LIN	-0,385796	< 0,01
STR	-0,268248	< 0,05
WOB	-0,128926	> 0,05

**Примечание.** VCL — скорость криволинейного движения; VSL — скорость прямолинейного движения; VAP — скорость движения по среднему пути; ALH — амплитуда бокового смещения головки сперматозоида; BCF — частота, с которой криволинейная траектория пересекала средний путь движения сперматозоида; LIN — линейность криволинейного пути; STR — показатель прямолинейно направленных движений; WOB — степень отклонения фактической траектории относительно усреднённой

реляционной связью относились также скорость криволинейного пути ( $r = -0,499096$ ;  $p < 0,01$ ) и скорость движения по среднему пути ( $r = -0,429533$ ;  $p < 0,01$ ), а среди производных параметров — линейность криволинейного пути ( $r = -0,385796$ ;  $p < 0,01$ ). В то же время такие параметры, как ALH и STR, хоть и обладали значимой корреляционной связью ( $r = -0,294779$ ;  $p < 0,01$  и  $r = -0,268248$ ;  $p < 0,05$  соответственно), характеризовались слабой силой ассоциации.

В целом приведённые выше данные дают основания для рекомендации использования морфокинетических параметров CASA в качестве прогностического критерия степени фрагментации ДНК спермато-

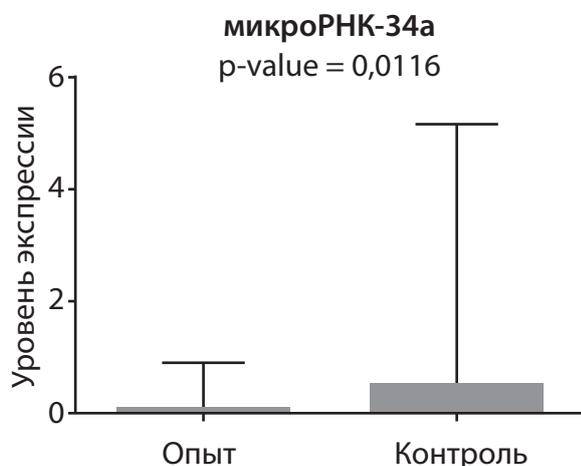
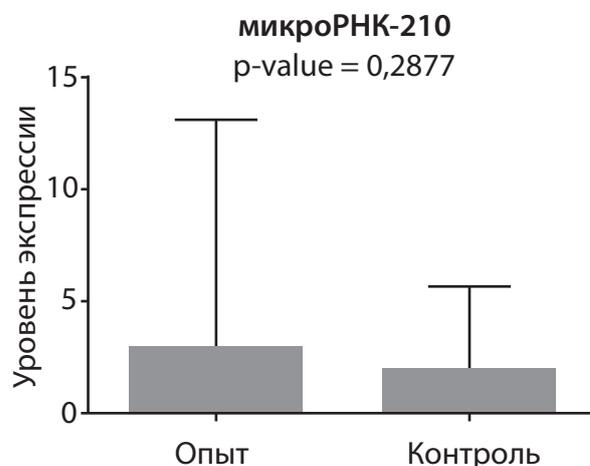
зоидов для оценки их оплодотворяющей способности.

На следующем этапе исследования были изучены различные аспекты регуляции фрагментации ДНК (SDF), ассоциированные с молекулярными механизмами репарации ДНК и контроля экспрессии её генов, которые, в свою очередь, зависят от профиля микроРНК. Оплодотворение яйцеклетки сперматозоидом низкого качества приводит к необратимым молекулярным изменениям у потомства, поскольку имеется прямая корреляционная связь между качеством спермы, эффективностью оплодотворения и развитием эмбриона [16].

Основными достоинствами метода выявления микроРНК сперматозоидов являются высокая чувствительность, стабильность, строгая специфичность, сравнительная лёгкость исполнения и возможность раннего обнаружения как диагностического маркера. Исходя из этого детекция уровня микроРНК может представлять собой идеальный инструмент для быстрой и неинвазивной диагностики многочисленных форм патологии, включая мужское бесплодие [17].

На рисунках 2 и 3 представлено графическое изображение полученных нами результатов уровней экспрессии микроРНК-34а и микроРНК-210 в группах обследованных мужчин.

У пациентов с идиопатическим бесплодием обнаружено значимое снижение экспрессии микроРНК-34а ( $p = 0,0116$ ) и повышение экспрессии микроРНК-210-3р при низкой степени достоверности ( $p = 0,2877$ )

**Рисунок 2.** Уровни экспрессии микроРНК-34а у обследованных мужчин**Рисунок 3.** Уровни экспрессии микроРНК-210-3р у обследованных мужчин

этих изменений. Согласно шкале Chaddock, сила корреляционной связи между экспрессией miR-210-3p и эффективностью программ BPT в этой когорте оценивалась как умеренная ( $p = 0,437993$ ), в то время как обратная зависимость экспрессии miR-34a с результатами ЭКО/ИКСИ характеризовалась как слабая ( $p = 0,135314$ ). Близкие по характеру ассоциации были установлены между степенью SDF и экспрессией изученных нами микроРНК в когорте бесплодных мужчин.

### Обсуждение

Метод CASA позволяет оценить различные показатели прямолинейного и криволинейного движения гамет, включая его амплитуду, скорость и траекторию. Кроме того, этот метод имеет преимущество в сравнении с оценкой рутинной спермограммы при изучении таких показателей, как относительное содержание непрогрессивно подвижных и неподвижных сперматозоидов в качестве критериев степени повреждения их ДНК. По нашим данным, доля таких сперматозоидов прямо пропорциональна степени ДНК-фрагментации ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ). Прогностическая ценность параметра достигает 77 – 78%. В ходе исследования установлена также отрицательная корреляция между фрагментацией ДНК и такими параметрами, как VCL, VSL, VAP, ALH, LIN и STR.

Похожие результаты были получены группой H. Lin et al. (2022) [14]. В работе была показана значимая обратная связь показателя фрагментации ДНК сперматозоидов с базовыми параметрами CASA (VCL, VSL, VAP и ALH), но не выявлено корреляции с производными величинами LIN и STR. Авторами также было показано, что совместное использование морфокинетических показателей CASA, рутинного анализа морфологии клеток и оценки SDF значительно повышает прогностическую способность исследования и в большинстве случаев является оптимальным индикатором мужской фертильности. Низкий (физиологический) уровень ДНК-фрагментации, по данным большинства исследований, сочетается, как правило, с высокими значениями кинетических показателей компьютерного мониторинга (VAP, VCL, VSL и STR), что согласуется с полученными нами данными.

Важно отметить, что различные стороны регуляции целостности ДНК сопряжены с aberrантной экспрессией множества различных микроРНК, каждая из которых имеет несколько мишеней со множеством сайтов связывания для одних и тех же или разных микроРНК [17]. Следовательно, разные пулы микроРНК могут проявлять синергические эффекты при одних и тех же физиологических процессах, и определённые микроРНК играют существенную роль на различных стадиях сперматогенеза. Инициация мейотической фазы сперматогенеза требует, чтобы мужские половые клетки вышли из митоза и быстро экспрессировали гены, регулирующие мейоз. Выполненная в настоящем исследовании валидация экспрессии микроРНК-34a продемонстрировала статистически значимое изменение в группе бесплодных мужчин по сравнению с индивидами контрольной группы. МикроРНК-34a является необходимой для правильного формирования, а также надлежащего функционирования сперматозоидов, и, кроме того, обладает значительными антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами, способствуя, таким образом, регуляции гомеостаза яичек [7, 11].

Согласно нашим и литературным данным, у пациентов с нарушением фертильности значительно увеличена экспрессия miR-210-3p по сравнению с мужчинами без патологии спермограммы. Считается, что увеличение экспрессии miR-210 сопровождается активацией каспазы-3, что приводит к апоптозу [18], а также нарушениям регуляции сперматогенеза, дефектам строения аксонемы сперматозоидов с высокой вероятностью снижения их активности. МикроРНК наряду с другими факторами [19] играют также ключевую роль в возрастных изменениях мужской фертильности, то есть являются медиаторами репродуктивного старения, о чём свидетельствует анализ профилей экспрессии микроРНК сперматозоидов мужчин разного возраста с нормальной фертильностью [20].

### Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод о том, что имеется статистически значимая связь между процессом фрагментации ДНК сперматозоидов и такими кинетическими параметрами, как прогрессивная подвижность, пря-

молинейная скорость движения, скорость движения по среднему пути и скорость криволинейного движения. Результаты биоинформационного анализа микроРНК-34а и микроРНК-210, регулирующих физиологические процессы в сперматозоидах, имеют тесную связь с изменением их кинетических и морфологических параметров, а также с процессом фрагментации ДНК сперматозоидов.

#### Ключевые моменты

• Показатели экспрессии микроРНК-34а и микроРНК-210 существенно различаются у бесплодных пациентов и мужчин с дока-

занной фертильностью, а также у пациентов с повторными неудачными и успешными исходами процедуры ВРТ.

• Нарушение экспрессии семейств miR-34а/210 отрицательно влияет на репродуктивный потенциал мужчин.

• Результаты мониторинга количественных и структурных изменений экзосомальных микроРНК сперматозоидов могут служить чувствительными биомаркерами при проведении индивидуальной диагностики мужского бесплодия, а также при оценке его тяжести.

#### Список литературы | References

1. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021;326(1):65-76. DOI: 10.1001/jama.2021.4788
2. Божедомов В.А., Корнеев И.А., Липатова Н.А., Божедомова Г.Е., Камарина Р.А., Николаева М.А., Галимова Э.Ф., Галимов Ш.Н., Епанчинцева Е.А., Павлов В.Н., Камалов А.А. Референтные показатели базового анализа эякулята фертильных мужчин: российские региональные особенности (многоцентровое поперечное ретроспективное исследование). *Урология*. 2023;(5):55-62. Bozhedomov V.A., Korneev I.A., Lipatova N.A., Bozhedomova G.E., Kamarina R.A., Nikolaeva M.A., Galimova E.F., Galimov Sh.N., Yepanchintseva E.A., Pavlov V.N., Kamalov A.A. Reference values for basic ejaculate analysis from fertile men: Russian regional characteristics (multicenter cross-sectional retrospective study). *Urologiya*. 2023;5:55-62. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2023.5.48-56
3. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, Arafa M, Paner Selvam MK, Shah R. Male infertility. *Lancet*. 2021;397(10271):319-333. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2
4. Podgrajsek R, Hodzic A, Stimpfel M, Kunej T, Peterlin B. Insight into the complexity of male infertility: a multi-omics review. *Syst Biol Reprod Med*. 2024;70(1):73-90. DOI: 10.1080/19396368.2024.2317804
5. Галимов Ш.Н., Ахметов Р.М., Галимова Э.Ф., Байрамгулов Ф.М., Биккулова Л.Р. Молекулярные аспекты влияния комплекса Сперотон на мужскую фертильность при идиопатическом бесплодии. *Урология*. 2017;2:88-92. Galimov Sh.N., Ahmetov R.M., Galimova E.F., Bayramgulov F.M., Bikkulova L.R. Molekular aspekts of the impact of the speroton complex on the male fertility in idiopathic infertility. *Urologiya*. 2017;2:88-92. (In Russian). DOI: 10.18565/urol.2017.2.88-92
6. Wagner AO, Turk A, Kunej T. Towards a Multi-Omics of Male Infertility. *World J Mens Health*. 2023;41(2):272-288. DOI: 10.5534/wjmh.220186
7. Громенко Ю.Ю., Громенко И.Д., Галимова С.Ш., Галимова Э.Ф., Громенко Д.Д., Булыгин К.В., Шелестова О.С., Рягин С.Н., Галимов Ш.Н., Ящук А.Г. Роль и место микроРНК в патогенезе бесплодия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023; 22(6): 65-72. Gromenko Yu.Yu., Gromenko I.D., Galimova S.Sh., Galimova E.F., Gromenko D.D., Bulygin K.V., Shelestova O.S., Ryagin S.N., Galimov Sh.N., Yashchuk A.G. Role and place of microRNAs in the pathogenesis of infertility. *Vopr. Ginek. Akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2023; 22(6): 65-72. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2023-6-65-72
8. Burgos CF, Cikutovic R, Alarcón M. MicroRNA expression in male infertility. *Reprod Fertil Dev*. 2022;34(12):805-818. DOI: 10.1071/RD21131
9. Sendler E, Johnson GD, Mao S, Goodrich RJ, Diamond MP, Hauser R, Krawetz SA. Stability, delivery and functions of human sperm RNAs at fertilization. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(7):4104-4117. DOI: 10.1093/nar/gkt132
10. Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Петров И.А., Логвинов С.В. Экспрессия miR181a и miR-146a при преждевременной овариальной недостаточности аутоиммунной этиологии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(2):85-89. Dmitrieva M.L., Tikhonovskaya O.A., Petrov I.A., Logvinov S.V. Expression of miR-181a and miR-146a in primary ovarian insufficiency of autoimmune. *Vopr ginekol akus perinatol* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2022;21(2):85-89. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2022-2-85-89
11. Pantos K, Grigoriadis S, Tomara P, Louka I, Maziotis E, Pantou A, Nitsos N, Vaxevanoglou T, Kokkali G, Agarwal A, Sfakianoudis K, Simopoulou M. Investigating the Role of the microRNA-34/449 Family in Male Infertility: A Critical Analysis and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:709943. DOI: 10.3389/fendo.2021.709943
12. Галимов Ш.Н., Громенко И.Д., Галимов К.Ш., Громенко Р.И., Громенко Д.Д., Муратов Э.М., Литвицкий П.Ф. Компьютерный анализ эякулята CASA: преимущества и перспективы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2023;18(1):92-95. Galimov Sh.N., Gromenko I.D., Galimov K.Sh., Gromenko R.I., Gromenko D.D., Muratov E.M., Litvitsky P.F. Computer analysis of ejaculate CASA: advantages and prospects. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2023;18(1):92-95. (In Russian). eLIBRARY ID: 50364654; EDN: NBLPED
13. Finelli R, Leisegang K, Tumallapalli S, Henkel R, Agarwal A. The validity and reliability of computer-aided semen analyzers in performing semen analysis: a systematic review. *Transl Androl Urol*. 2021;10(7):3069-3079. DOI: 10.21037/tau-21-276
14. Lin HT, Wu MH, Wu WL, Tsai LC, Chen YY, Hung KH, Wu PH, Chen TS, Ou HT, Cheng YS. Incorporating sperm DNA fragmentation index with computer-assisted semen morphokinematic parameters as a better window to male fertility. *Chin J Physiol*. 2022;65(3):143-150. DOI: 10.4103/CJP.CJP\_12\_22
15. Aghazarian A, Huf W, Pflüger H, Klätte T. Standard Semen Parameters vs. Sperm Kinematics to Predict Sperm DNA Damage. *World J Mens Health*.

- 2021;39(1):116-122.  
DOI: 10.5534/wjmh.190095
16. Xie Y, Wu C, Chen W, Wu Z, Cai G, Hong L. Extracellular vesicles-encapsulated microRNA in mammalian reproduction: A review. *Theriogenology*. 2023;196:174-185.  
DOI: 10.1016/j.theriogenology.2022.11.022
17. Bahmyari S, Khatami SH, Taghvimi S, Rezaei Arablouydareh S, Taheri-Anganeh M, Ghasemnejad-Berenji H, Farazmand T, Soltani Fard E, Solati A, Movahedpour A, Ghasemi H. MicroRNAs in Male Fertility. *DNA Cell Biol*. 2024;43(3):108-124.  
DOI: 10.1089/dna.2023.0314
18. Xu YW, Ou NJ, Song YX, Wang XH, Kang JQ, Yang YJ, Chen YG, Liu XQ. Seminal plasma miR-210-3p induces spermatogenic cell apoptosis by activating caspase-3 in patients with varicocele. *Asian J Androl*. 2020;22(5):513-518.  
DOI: 10.4103/aja.aja\_114\_19
19. Galimov SN, Gromenko JY, Bulygin KV, Galimov KS, Galimova EF, Sinenikov MY. The level of secondary messengers and the redox state of NAD<sup>+</sup>/NADH are associated with sperm quality in infertility. *J Reprod Immunol*. 2021;148:103383.  
DOI: 10.1016/j.jri.2021.103383
20. Zhao MJ, Zhang YN, Zhao YP, Chen XB, Han BS, Ding N, Gu YQ, Wang SS, Ma J, Liu ML. Altered microRNA expression profiles of human spermatozoa in normal fertile men of different ages. *Asian J Androl*. 2023;25(6):737-744.  
DOI: 10.4103/aja20238

#### Сведения об авторах | Information about the authors

**Шамиль Нариманович Галимов** — д-р мед. наук, профессор | **Shamil N. Galimov** — Dr.Sc.(Med), Full Prof.  
<https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>; [sngalim@mail.ru](mailto:sngalim@mail.ru)

**Эльмира Фанисовна Галимова** — д-р мед. наук, доцент | **Elmira F. Galimova** — Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Docent)  
<https://orcid.org/0000-0002-3351-7669>; [efgalimova@mail.ru](mailto:efgalimova@mail.ru)

**Ирина Ришатовна Гилязова** — канд. биол. наук, доцент | **Irina R. Gilyazova** — Cand.Sc.(Biol), Assoc.Prof. (Docent)  
<https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>; [gilyazova\\_irina@mail.ru](mailto:gilyazova_irina@mail.ru)

**Иван Дмитриевич Громенко** | **Ivan D. Gromenko**  
<https://orcid.org/0000-0001-8582-660X>; [gromenko@mail.ru](mailto:gromenko@mail.ru)

**Юлия Юрьевна Громенко** — канд. мед. наук | **Yulia Yu. Gromenko** — Cand.Sc.(Med)  
<https://orcid.org/0000-0002-3373-0873>; [info@medufa.ru](mailto:info@medufa.ru)

**Дарья Дмитриевна Громенко** | **Daria D. Gromenko**  
<https://orcid.org/0000-0001-5638-1779>; [dasha.gromenko@mail.ru](mailto:dasha.gromenko@mail.ru)

**Камиль Шамилович Галимов** | **Kamil Sh. Galimov**  
<https://orcid.org/0000-0002-0148-4380>; [kamil9819@mail.ru](mailto:kamil9819@mail.ru)

**Валентина Дмитриевна Котенко** | **Valentina D. Kotenko**  
<https://orcid.org/0009-0008-7381-9814>; [kotenko.tina1@inbox.ru](mailto:kotenko.tina1@inbox.ru)

**Теона Зурабовна Ткешелашвили** | **Teona Z. Tkeshelashvili**  
<https://orcid.org/0009-0008-7729-1287>; [teona.teottz@gmail.com](mailto:teona.teottz@gmail.com)

**Гульшат Руслановна Абдеева** | **Gulshat R. Abdeeva**  
<https://orcid.org/0000-0001-7189-5532>; [gulshatik2001@mail.ru](mailto:gulshatik2001@mail.ru)

**Пётр Францевич Литвицкий** — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН | **Peter F. Litvitskiy** — Dr.Sc.(Med), Full Prof., Corr. Mbr. of the RAS  
<https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>; [litvitskiy\\_p\\_f@staff.sechenov.ru](mailto:litvitskiy_p_f@staff.sechenov.ru)

**Валентин Николаевич Павлов** — д-р мед. наук, профессор, акад. РАН | **Valentin N. Pavlov** — Dr.Sc.(Med), Full Prof., Acad. of the RAS  
<https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>; [vpavlov3@yandex.ru](mailto:vpavlov3@yandex.ru)



## Оценка донорского участка ротовой полости в раннем и позднем послеоперационном периоде при аугментационной и заместительной уретропластике

© Михаил М. Ирицян<sup>1,2</sup>, Алексей А. Клименко<sup>1,3</sup>, Артём А. Манцов<sup>1,3</sup>, Ислам-Нури К. Суюндиков<sup>1</sup>, Алексей П. Бут<sup>1</sup>, Рустамджон А. Рахматов<sup>1</sup>, Мария В. Присмакова<sup>1</sup>, Эмиль М. Алекберов<sup>1,4</sup>, Сергей В. Котов<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова [Москва, Россия]  
<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова [Москва, Россия]  
<sup>3</sup> Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» [Москва, Россия]  
<sup>4</sup> Городская клиническая больница им. В. М. Буянова [Москва, Россия]

### Аннотация

**Введение.** Использование слизистой ротовой полости в аугментационной и заместительной уретропластике является золотым стандартом по ряду причин. Чаще всего используется слизистая щеки, нижней поверхности языка или губы. Оценка послеоперационных осложнений в области донорской зоны имеет важную роль, так как это влияет на качество жизни пациентов.

**Цель исследования.** Оценить ранние и поздние послеоперационные изменения донорской зоны после забора графта ротовой полости для проведения уретропластики.

**Материалы и методы.** Проведён ретроспективный анализ результатов уретропластик с использованием слизистой ротовой полости с 2017 по 2022 год. В исследование включены 65 пациентов. Слизистую оболочку ротовой полости забирали с внутренней стороны щеки у 49 (75,38%) пациентов, с обеих внутренних сторон щёк — у 13 (20,0%), нижней губы — у 2 (3,07%) и нижней поверхности языка у — 1 (1,54%). Донорскую зону ушивали только в случае забора слизистой языка и губы. Интенсивность болевого синдрома в области забора графта пациенты оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Выполняли анализ функциональных и косметических характеристик донорской зоны.

**Результаты.** В первые сутки послеоперационного периода медиана болевой симптоматики по ВАШ составила 4 [2 – 7] балла, на момент выписки — 3 [1 – 6] балла. На момент контрольного осмотра через 120 дней отмечен регресс болевой симптоматики: медиана ВАШ 0 [0 – 1] баллов. В позднем послеоперационном периоде зафиксировано: неполное открытие рта — у 2 (3,07%) пациентов, косметический дефект в области донорской зоны — у 2 (3,07%), неудобства во время приёма пищи — у 6 (9,23%), нарушение чувствительности в области донорской зоны — у 2 (3,07%), обострение хронического стоматита и гиперсаливация — у 2 (3,07%).

**Заключение.** Частота осложнений в области донорской зоны достаточно низкая, но у некоторых пациентов это может привести к снижению качества жизни. Правильная техника забора графта слизистой ротовой полости снижает уровень болевого синдрома и вероятность развития ранних и поздних послеоперационных осложнений в этой зоне.

**Ключевые слова:** стриктура уретры; уретропластика; слизистая полости рта

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года. **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

**Вклад авторов:** М.М. Ирицян — разработка дизайна исследования, обзор литературы, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи; А.А. Клименко, А.А. Манцов, И.-Н.К. Суюндиков, А.П. Бут, Р.А. Рахматов, М.В. Присмакова, Э.М. Алекберов — сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи; С.В. Котов — концепция исследования, анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Михаил Матеевсович Ирицян; misha-res@yandex.ru

**Поступила в редакцию:** 21.01.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

**Для цитирования:** Ирицян М.М., Клименко А.А., Манцов А.А., Суюндиков И.-Н.К., Бут А.П., Рахматов Р.А., Присмакова М.В., Алекберов Э.М., Котов С.В. Оценка донорского участка в раннем и позднем послеоперационном периоде при аугментационной и заместительной уретропластике с использованием слизистой ротовой полости. *Вестник урологии*. 2024;12(4):43-49. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-43-49.

## Oral donor site evaluation in the early and late postoperative periods for augmentation and replacement urethroplasty

© Mikhail M. Iritsyanyan<sup>1,2</sup>, Aleksey A. Klimenko<sup>1,3</sup>, Artyom A. Mantsov<sup>1,3</sup>,  
Islam-Nuri K. Suyundikov<sup>1</sup>, Aleksey P. But<sup>1</sup>, Rustamdzhon A. Rakhmatov<sup>1</sup>,  
Mariya V. Prismakova<sup>1</sup>, Emil M. Alekberov<sup>1,4</sup>, Sergey V. Kotov<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) [Moscow, Russian Federation]

<sup>2</sup> Pirogov City Clinical Hospital No. 1 [Moscow, Russian Federation]

<sup>3</sup> "Kommunarka" Moscow Multidisciplinary Clinical Centre [Moscow, Russian Federation]

<sup>4</sup> Buyanov City Clinical Hospital [Moscow, Russian Federation]

### Abstract

**Introduction.** The use of oral mucosa in augmentation and replacement urethroplasty is the gold standard for several reasons. Most commonly, the mucous membrane of the cheek, the underside of the tongue or lip is employed. Assessing postoperative complications in the donor area is crucial as it impacts patients' quality of life.

**Objective.** To evaluate early and late postoperative changes in the donor area after oral graft extraction for urethroplasty

**Materials & methods.** A retrospective analysis of the results of surgical treatment using oral mucosa from 2017 to 2022 was carried out. The study included 65 patients. The intensity of pain syndrome in the graft sampling area was assessed by patients on a visual analog scale (VAS). The donor area was sutured only in the case of tongue and lip mucosa sampling.

**Results.** The mucous membrane of the oral cavity was harvested from different sites in 65 patients. Specifically, it was taken from the inside of the cheek in 49 patients (75.38%), from both inner sides of the cheeks in 13 (20.0%), the lower lip in two (3.07%) and the lower surface of the tongue in one (1.54%) patient, respectively. On the first day after surgery, the median pain level according to VAS was 4 points (range: 2 – 7), at the time of discharge — 3 points (1 – 6). After 120 days, a follow-up examination showed a regression of pain symptoms: the median was 0 points (0–1). In the late postoperative period, incomplete opening of the mouth was recorded in two patients (3.07%), cosmetic defect in the donor area in two (3.07%), discomfort during meals in six (9.23%), impaired sensitivity in the donor area in two (3.07%), exacerbation of chronic stomatitis and hypersalivation in two (3.07%) patients, respectively.

**Conclusion.** The incidence of complications in the donor area is low, but for some patients this can result in a reduced quality of life. Using proper technique when extracting oral mucosa grafts reduces pain and the likelihood of early- and late-stage postoperative complications in this area.

**Keywords:** urethral stricture; urethroplasty; mouth mucosa

**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:** M.M. Iritsyanyan — study design development, literature review, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; A.A. Klimenko, A.A. Mantsov, I.K. Suyundikov, A.P. But, R.A. Rakhmatov, M.V. Prismakova, E.M. Alekberov — data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; S.V. Kotov — study concept, data analysis, scientific editing, critical review, scientific supervision.

✉ **Corresponding author:** Mikhail M. Iritsyanyan; misha-res@yandex.ru

**Received:** 01/21/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

**For citation:** Iritsyanyan M.M., Klimenko A.A., Mantsov A.A., Suyundikov I-N.K., But A.P., Rakhmatov R.A., Prismakova M.V., Alekberov E.M., Kotov S.V. Assessment of the donor area in the early and late postoperative period for augmentation and replacement urethroplasty using the oral mucosa. *Urology Herald*. 2024;12(4):43-49. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-43-49.

### Введение

Родоначальником использования слизистой щеки в качестве графта в реконструктивной урологии был русский хирург К.М. Сапезко. Метод был описан им в 1884 году, но его работа не имела широкой известности в мировой литературе. Первооткрывателем применения слизистой полости рта в виде трансплантата в уретральной хирургии считается G. Humby, который опи-

сал свой метод в 1941 году, а позже популяризировал его.

Применение слизистой ротовой полости показывает высокую клиническую эффективность в сравнении с применением кожных лоскутов и других свободных трансплантатов.

Преимущества слизистой ротовой полости заключаются в том, что донорский участок не содержит волосяных фолликулов,

имеет высокий регенеративный потенциал, процесс забора прост, а донорский участок скрыт, трансплантат устойчив к инфекции, хорошо адаптируется к влажной среде, а место его забора имеет хороший косметический результат.

Однако хирургу стоит уделять внимание не только улучшению показателей мочеиспускания и сексуальной функции после уретропластики, но и степени болевого синдрома, нарушению чувствительности и функциональных характеристик и возможному косметическому дефекту в месте забора графта. Указанные параметры также влияют на качество жизни пациента и его общую удовлетворённость оперативным вмешательством. Именно поэтому оценка осложнений донорской зоны и их профилактика имеют важное значение.

**Цель исследования:** оценить ранние и поздние послеоперационные изменения донорской зоны после забора графта ротовой полости для проведения уретропластики.

### Материалы и методы

В университетской клинике урологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова был проведён ретроспективный анализ результатов хирургического лечения пациентов со стриктурой уретры, которым произведена уретропластика с использованием слизистой оболочки ротовой полости. С 2017 по 2022 год выполнена 251 уретропластика. Из исследования исключены пациенты с неаугментационным способом пластики уретры, не завершившие многоэтапное вмешательство, а также пациенты, отказавшиеся от дальнейшего наблюдения. Таким образом в исследование были включены 65 пациентов.

**Таблица 1.** Используемая донорская зона  
**Table 1.** Donor area used

Место забора <i>Donor site</i>	n	%
Слизистая одной щеки <i>Mucosa of one cheek</i>	49	75,38
Слизистая обеих щёк <i>Mucosa of both cheeks</i>	13	20,0
Слизистая губы <i>Mucosa of lip</i>	2	3,07
Слизистая языка <i>Mucosa of tongue</i>	1	1,54
Всего <i>Total</i>	65	100

Все оперативные вмешательства по поводу пластики уретры были выполнены одним хирургом. Критерий выбора места забора слизистой был обусловлен протяжённостью стриктуры уретры и с учётом ранее проводимой пластикой уретры с использованием графта слизистой рта. Забор слизистой производился в следующей приоритетной последовательности: слизистая щеки, слизистая нижней губы, слизистая нижней поверхности языка (табл. 1).

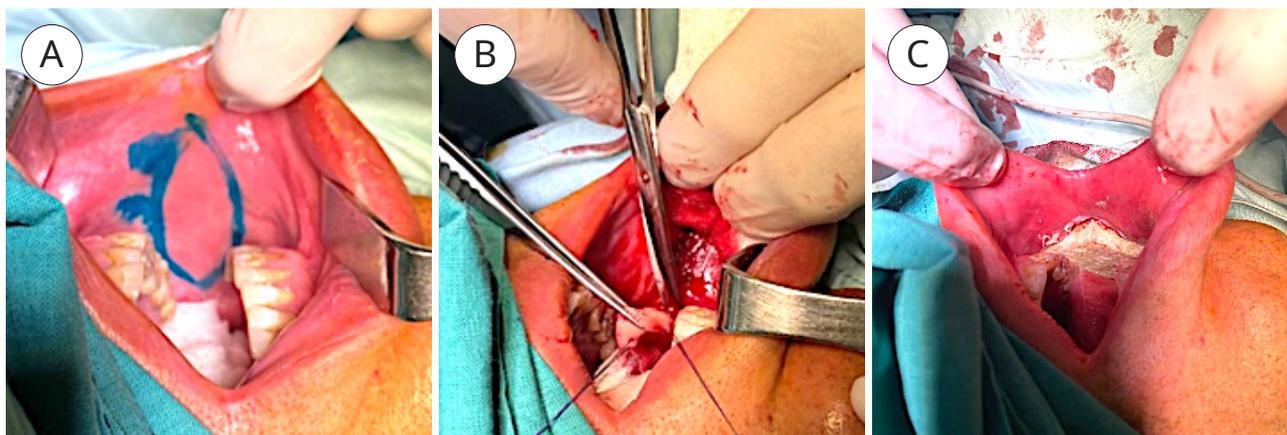
Интенсивность болевого синдрома у пациентов в области забора графта оценивали по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) в 1-е сутки после операции, затем на 5 – 7-е сутки, контрольное обследование производили через 3 месяца после операции. Также выполняли анализ функциональных и косметических характеристик донорской зоны, которые влияли на качество жизни пациентов.

**Методика забора графта.** С целью облегчения доступа и для лучшей визуализации забор графта производили под назофарингеальной анестезией с разведением губ пациента ретракторами Farabeuf. Наружное отверстие околоушного протока слюнной железы отмечали маркером или бриллиантовым зелёным для снижения риска его травматизации. Далее выполняли маркировку границ графта. При аугментационной уретропластике графт имел ромбовидную форму, а при заместительной уретропластике — прямоугольную [2, 3].

Подслизистую инфильтрировали 1% раствором адреналина (в разведении 1:200 000 с физиологическим раствором). Затем выполняли рассечение скальпелем границ графта, а с помощью ножниц острым путём производили прецизионное отделение слизистой от мышц с минимальной их травматизацией. После забора трансплантата достигали гемостаза с помощью биполярной электрокоагуляции, а для снижения рисков кровотечения в донорскую зону укладывали гемостатическую губку на 1 сутки (рис. 1).

Донорскую зону ушивали только в случае забора слизистой языка и губы. Всем пациентам после забора графта проводили орошение противовоспалительным раствором с анестетиком.

**Статистический анализ.** Все анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные вносили в базу



**Рисунок 1.** Забор буккального графта для уретропластики: А — маркировка границ графта; В — выделение слизистой; С — гемостатическая губка в донорской зоне

**Figure 1.** Buccal graft harvesting for urethroplasty: A — marking of graft margins; B — mucosal separation; C — haemostatic sponge in the donor area

данных на основе Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), разработанную авторами, и обрабатывали методами вариационной статистики. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Prism 8 for Windows (GraphPad Software Inc., Graphpad Holdings LLC, San Diego, CA, USA). Для описания количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, применяли медиану (Me) с указанием квартилей [Q1 – Q3]. Качественные показатели были закодированы условными символами, их подсчёт представлен в абсолютных и относительных величинах (n, %). Медиана наблюдения составила 3 месяца.

### Результаты

Медиана возраста пациентов составила 57 [41,5 – 69] лет. Сахарный диабет был у 14 (21,54%) пациентов, артериальная гипертензия — у 30 (41,15%), курение в анамнезе

**Таблица 2.** Характеристика пациентов  
**Table 2.** Preoperative patients' parameters

Параметры Options	n	%
Всего пациентов Total patients	65	100
Медиана возраста пациентов [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ], лет Median age [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ], yr	57	[41,5 – 69]
Сахарный диабет Diabetes mellitus	14	21,54
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	30	41,15
Курение Smoking	3	4,62

— у 3 (4,62%). Предоперационные данные представлены в таблице 2.

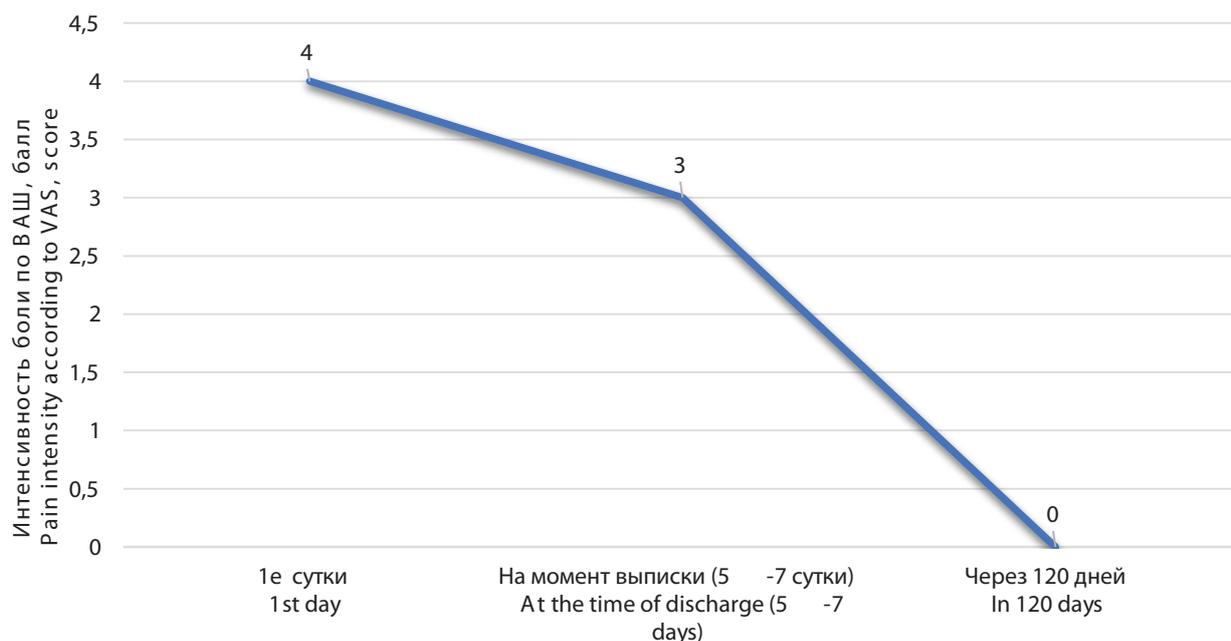
В первые сутки послеоперационного периода пациенты отметили болевую симптоматику с медианой ВАШ 4 [2 – 7] балла. На 5 – 7-е сутки послеоперационного периода медиана интенсивности болевого синдрома ВАШ составила 3 [1 – 6] балла. На момент контрольного осмотра через 3 месяца отмечен регресс медианы болевой симптоматики ВАШ 0 [0 – 1] баллов. Данные отображены на рисунке 2.

В послеоперационном периоде отмечены следующие функциональные и косметические нарушения донорской зоны: неполное открытие рта — у 2 (3%) пациентов, косметический дефект — у 2 (3%), неудобство во время приёма пищи — у 6 (9%), нарушение чувствительности — у 2 (3%), гиперсаливация и острый стоматит — у 2 (3%). Также у 3 мужчин зафиксировано наличие двух и более нарушений. Результаты представлены в таблице 3, а послеоперационное состояние после забора слизистой губы отображено на рисунке 3.

### Обсуждение

С момента начала использования слизистой ротовой полости в качестве графта для проведения уретропластики возникают дискуссии о лучшей и безопасной технике забора трансплантата, а также о необходимости ушивания донорской зоны.

G. Barbagli et al. (2021) провели анализ осложнений в месте забора графта слизистой полости рта, а также оценили удовлетворённость пациентов после процедуры.



**Рисунок 2.** Медиана динамики боли в послеоперационном периоде, по данным опросника ВАШ  
**Figure 2.** Median dynamics of pain in the postoperative period, according to the VAS questionnaire

**Таблица 3.** Послеоперационные функциональные и косметические нарушения после забора графта  
**Table 3.** Postoperative functional and cosmetic disorders after graft harvesting

Послеоперационные нарушения в зоне забора графта <i>Postoperative disorders in regio's graft harvesting</i>	Количество пациентов <i>Number patients</i>	
	n	%
Всего пациентов <i>Total patients</i>	65	100
Пациенты с нарушениями в донорской зоне <i>Patients with disorders in the donor area</i>	14	21,54
Количество пациентов с 2 и более нарушениями <i>Number of patients with 2 or more disorders</i>	3	4,63
Неполное открытие рта <i>Incomplete mouth opening</i>	2	3,07
Косметический дефект <i>Cosmetic defect</i>	2	3,07
Неудобство во время приёма пищи <i>Inconvenience while eating</i>	6	9,23
Нарушение чувствительности <i>Sensory impairment</i>	2	3,07
Гиперсаливация и острый стоматит <i>Hypersalivation and acute stomatitis</i>	2	3,07

В исследовании проведён анализ данных 827 пациентов, которым проводилась уретропластика, в течение 20 лет. У 739 (89%) пациентов был выполнен классический забор графта со слизистой одной щеки, а у остальных 88 (11%) пациентов



**Рисунок 3.** Состояние донорской зоны после забора слизистой губы на 14-е сутки. Открытие рта не ограничено  
**Figure 3.** Condition of the donor area after lip mucosa sampling on the day 14. Mouth opening is not limited

применялись нетипичные методики забора. В последнюю группу вошёл 51 (58%) мужчина, которому выполнен забор слизистых с двух щёк, у 25 (28%) использован трансплантат слизистой губы, у 6 (7%) — слизистой щёк с обеих сторон и слизистой губы, у 5 (6%) — слизистой одной щеки с вестибулярными трансплантатами и у 1 (1%) — со слизистой одной щеки и слизистой языка. Классический вариант забора графта с одной стороны был предпочтительным хирургическим вариантом, что было связано с незначительными ран-

ними и поздними осложнениями и достаточной удовлетворённостью пациентов. И наоборот, менее распространённое и атипичное использование слизистой языка, губы, обеих щёк характеризовалось более высокими осложнениями и низшей удовлетворённостью оперативным вмешательством со стороны пациентов.

Другим важным аспектом является решение вопроса об ушивании донорской зоны после получения графта слизистой щеки. Аргументы к ушиванию донорской зоны — это снижение частоты кровотечений, болевого синдрома. В сторону неушивания донорской зоны — это снижение риска развития контрактуры и осложнениям при жевании, глотании, открывании рта.

Y. Güler (2022) провёл метаанализ, в котором оценил частоту осложнений забора графта с ушиванием и без ушивания донорской зоны. Метаанализ включал 373 пациента в 7 рандомизированных исследованиях. Болевой синдром в первые сутки после операции был ниже в группе без ушивания, при контроле на 7-е сутки и более 6 месяцев — достоверной разницы не выявлено. Трудность открывания рта была исследована в 4 временных точках (день 1, дни 5 – 7, месяцы 1 – 3 и 6). Через 6 месяцев пациенты отмечали меньшую трудность в открытии рта в группе без ушивания донорской зоны. Не было отмечено никаких существенных различий в онемении полости рта, изменении секреции слюны и переносимости жидких и твердых вариантов пищи.

N. Dublin et al. (2004) в своём ретроспективном исследовании оценили долгосрочные оральные осложнения после забора трансплантата слизистой оболочки щеки для уретропластики. Во время телефонных интервью у 16% пациентов было онемение рта (средняя продолжительность 13,6 месяца) и у 32% — была стянутость рта (средняя продолжительность 20,9 месяца).

В нашей практике мы не ушиваем донорскую зону только при заборе слизистой щеки, что же касается слизистой губы или языка, то обязательно производим ушивание. В нашей работе наиболее частым осложнением было неудобство приема пищи — 6 (9%) пациентов. Они отмечали западание пищи в сформировавшийся дефект из места забора графта и прикусыва-

ние краёв слизистой рта при жевании.

В работе S. Kamp et al. (2005) были проанализированы результаты послеоперационных осложнений в донорской зоне между забором трансплантата слизистой оболочки с внутренней стороны щеки и нижней губы. Согласно данным авторов, забор трансплантата с нижней губы привел к значительно большей долгосрочной заболеваемости и меньшей удовлетворённости оперативным вмешательством со стороны пациентов.

Исследование Y.M. Xu et al. (2011) заключалось в оценке осложнений в области донорского участка после забора трансплантата слизистой оболочки языка для заместительной уретропластики в 110 случаях. Отмечено онемение в области забора слизистой языка у 7 пациентов (7,29%), парагевзия — у 3 (3,13%) и невнятная речь — у 3 (3,13%). Большинство осложнений в зоне забора графта постепенно нивелировалось в течение первого года наблюдения.

J.E. Jama et al. (2011) представили проспективное рандомизированное исследование, в котором сравнивали первичное закрытие ложа трансплантата и использование трансплантата "AlloDerm" для закрытия донорской зоны. Авторы пришли к выводу, что при использовании трансплантата "AlloDerm" не имеется никаких преимуществ.

### Заключение

Методика забора графта ротовой полости, вид графта (щека, губа или язык), забор с одной или с двух сторон, комбинация зон для забора графтов имеют значение в частоте послеоперационных осложнений и интенсивности болевого синдрома со стороны ротовой полости. В долгосрочной перспективе заболевания полости рта в зоне забора графта проходят, а интенсивность боли снижается или нивелируется полностью. Важной составляющей при беседе с пациентом является дооперационная консультация в отношении возможных послеоперационных осложнений в зоне забора графта, которые в большинстве случаев проходят через 3 – 6 месяцев после операции, и о способах их предупреждения и снижения степени выраженности.

## Список литературы | References

1. Korneyev I, Ilyin D, Schultheiss D, Chapple C. The first oral mucosal graft urethroplasty was carried out in the 19th century: the pioneering experience of Kirill Sapezhko (1857-1928). *Eur Urol.* 2012;62(4):624-627. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.06.035
2. Котов С.В., Беломиццев С.В., Гуспанов Р.И., Ирицян М.М., Суренков Д.Н., Семенов М.К., Угурчиев А.М. Хирургическая техника и первые клинические результаты аугментационной анастомотической уретропластики без пересечения спонгиозного тела (операция kodama). *Урология.* 2018;(5):39-45. Kotov S.V., Belomitsev S.V., Guspanov R.I., Iritsyan M.M., Surenkov D.N., Semenov M.K., Ugurchiev A.M. Surgical technique and the first clinical experience of augmentation urethroplasty without dividing of corpus spongiosum (KODAMA technique). *Urologia.* 2018;(5):39-45. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2018.5.39-44
3. Котов С.В., Гуспанов Р.И., Юсуфов А.Г., Семенов М.К., Абдулхалыгов Э.Х., Ирицян М.М., Сурвилло И.И. Стриктуры уретры после трансуретральных вмешательств: особенности лечения и гистологические аспекты. *Креативная хирургия и онкология.* 2020;10(1):10-15. Kotov S.V., Guspanov R.I., Yusufov A.G., Semenov M.K., Abdulkhalygov E.Kh., Iritsyan M.M., Survillo I.I. Urethral Strictures after Transurethral Surgery: Treatment and Histological Issues. *Creative surgery and oncology.* 2020;10(1):10-15. (In Russian). DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-1-10-15
4. Gulani A, Yadav SS, Tomar V, Priyadarshi S, Singh VK. The effect of closure versus nonclosure of lingual mucosa graft harvest site on postoperative morbidity in augmentation urethroplasty: A comparative study. *Urol Ann.* 2019;11(3):265-269. DOI: 10.4103/UA.UA\_142\_17
5. Bhalaguru Iyyan A, Murugan PP, Alakhananda CC, Hameed BMZ. Evaluation of the Extent of Primary Buccal Mucosal Graft Contracture in Augmentation Urethroplasty for Stricture Urethra: A Prospective Observational Study at a Tertiary Healthcare Centre. *Adv Urol.* 2021;2021:9913452. DOI: 10.1155/2021/9913452
6. Patel K, Kalathia J, Krishnamoorthy V. Objective assessment of mouth opening after buccal mucosal graft urethroplasty: A prospective study. *Urol Ann.* 2020;12(3):259-265. DOI: 10.4103/UA.UA\_84\_19
7. Soave A, Dahlem R, Pinnschmidt HO, Rink M, Langetepe J, Engel O, Kluth LA, Loechelt B, Reiss P, Ahyai SA, Fisch M. Substitution Urethroplasty with Closure Versus Nonclosure of the Buccal Mucosa Graft Harvest Site: A Randomized Controlled Trial with a Detailed Analysis of Oral Pain and Morbidity. *Eur Urol.* 2018;73(6):910-922. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.014
8. Barbagli G, Bandini M, Balò S, Montorsi F, Sansalone S, Dominici M, Butnaru D, Lazzeri M. Patient-reported outcomes for typical single cheek harvesting vs atypical lingual, labial or bilateral cheeks harvesting: a single-center analysis of more than 800 patients. *World J Urol.* 2021;39(6):2089-2097. DOI: 10.1007/s00345-020-03400-y
9. Güler Y. Comparison of closure versus non-closure of the intraoral buccal mucosa graft site in urethroplasties. A systematic review and meta-analysis. *Arab J Urol.* 2022;21(1):18-30. DOI: 10.1080/2090598X.2022.2097613
10. Dublin N, Stewart LH. Oral complications after buccal mucosal graft harvest for urethroplasty. *BJU Int.* 2004;94(6):867-869. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05048.x
11. Kamp S, Knoll T, Osman M, Häcker A, Michel MS, Alken P. Donor-site morbidity in buccal mucosa urethroplasty: lower lip or inner cheek? *BJU Int.* 2005;96(4):619-623. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05695.x
- 12/ Xu YM, Xu QK, Fu Q, Sa YL, Zhang J, Song LJ, Hu XY, Li C. Oral complications after lingual mucosal graft harvesting for urethroplasty in 110 cases. *BJU Int.* 2011;108(1):140-145. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09852.x
13. Jamal JE, Kellner DS, Fracchia JA, Armenakas NA. A randomized prospective trial of primary versus AlloDerm closure of buccal mucosal graft harvest site for substitution urethroplasty. *Urology.* 2010;75(3):695-700. DOI: 10.1016/j.urology.2009.07.1226

## Сведения об авторах | Information about the authors

Михаил Матевосович Ирицян — канд. мед. наук | Mikhail M. Iritsyan — Cand.Sc.(Med)

<https://orcid.org/0000-0002-6271-0556>; [misha-res@yandex.ru](mailto:misha-res@yandex.ru)

Алексей Алексеевич Клименко | Aleksey A. Klimentko

<https://orcid.org/0000-0002-1643-0836>; [Dr.KlimentkoAA@yandex.ru](mailto:Dr.KlimentkoAA@yandex.ru)

Артём Андреевич Манцов | Artyom A. Mantsov

<https://orcid.org/0000-0003-1472-3843>; [mantsow2016@yandex.ru](mailto:mantsow2016@yandex.ru)

Ислам-Нури Кельдимуратович Суяндиков | Islam-Nuri K. Suyundikov

<https://orcid.org/0009-0004-8639-0384>; [slamnuri@icloud.com](mailto:slamnuri@icloud.com)

Алексей Петрович Бут | Aleksey P. But

<https://orcid.org/0009-0009-5108-8034>; [alekseybooth@gmail.com](mailto:alekseybooth@gmail.com)

Рустамджон Амирджонович Рахматов | Rustamdzhon A. Rakhmatov

<https://orcid.org/0009-0007-6434-9374>; [rahmatov7777@mail.ru](mailto:rahmatov7777@mail.ru)

Мария Вячеславовна Присмакова | Mariya V. Prismaikova

<https://orcid.org/0009-0006-8480-2255>; [mirmariannka@mail.ru](mailto:mirmariannka@mail.ru)

Эмиль Мушфигович Алекберов | Emil M. Alekberov

<https://orcid.org/0000-0002-0167-4344>; [alekberov.e.m@yandex.ru](mailto:alekberov.e.m@yandex.ru)

Сергей Владиславович Котов — д-р мед. наук, профессор | Sergey V. Kotov — Dr.Sc.(Med), Full Prof.

<https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>; [urokotov@mail.ru](mailto:urokotov@mail.ru)



## Оценка эффективности пептидного регулятора Везустен в лечении синдрома гиперактивного мочевого пузыря

© Глеб В. Ковалев, Иван А. Лабетов, Резеда Р. Шакирова, Дмитрий Д. Шкарупа

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

### Аннотация

**Введение.** Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) остаётся одним из самых трудноизлечимых заболеваний в нейроурологии. Ежегодно количество пациентов, обращающихся за помощью по поводу симптомов ГАМП, не уменьшается, в то время как патогенетического лечения до сих пор не разработано, что мотивирует исследователей пробовать новые подходы. Данное исследование посвящено оценке эффективности нового препарата Везустен у женщин с уродинамически подтверждённым ГАМП.

**Цель исследования.** Оценить эффективность пептидного регулятора Везустен у женщин с идиопатическим ГАМП в отношении снижения клинических и уродинамических проявлений детрузорной гиперактивности (ДГ).

**Материалы и методы.** В проспективное когортное исследование включены 20 женщин с диагнозом ГАМП и подтверждённой посредством комплексного уродинамического исследования ДГ. Пациентки посещали клинику 3 раза в неделю. Каждой выполнили 10 внутримышечных инъекций пептидного регулятора Везустен. По истечении месяца после последней инъекции женщины заполняли контрольный дневник мочеиспусканий, валидизированный опросник по оценке симптомов ГАМП Международного общества по континенции The Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q) и проходили контрольное комплексное уродинамическое исследование (КУДИ).

**Результаты.** Нами были получены статистически значимые отличия по следующим показателям: количество дневных мочеиспусканий по дневнику мочеиспусканий сократилось с 14,0 [13,0; 16,3] до 11,0 [8,8; 12,0] раз ( $p < 0,001$ ), субъективно пациенты стали реже отмечать эпизоды ургентного недержания ( $p = 0,004$ ), при этом уродинамически увеличилась максимальная цистометрическая ёмкость с 267 [158; 332] до 320 [267; 433] мл. Субъективно пациентки отмечали улучшение согласно баллам опросника ГАМП (OAB-q): показатель снизился с 28 [22; 30] до 19 [14; 24] ( $p = 0,001$ ), и снизилось количество эпизодов nocturnity с 4 до 2 ( $p < 0,001$ ). Побочных эффектов от терапии не отмечалось ни у одной из пациенток.

**Заключение.** Данное исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение субъективных симптомов ГАМП у женщин с ДГ, получивших курс лечения пептидным регулятором Везустен, однако для подтверждения эффективности требуются дальнейшие крупные плацебо-контролируемые исследования.

**Ключевые слова:** гиперактивный мочевой пузырь; детрузорная гиперактивность; комплексное уродинамическое исследование; пептидный регулятор

**Финансирование.** Исследование проводилось КВМТ СПбГУ, финансирование других центров не предусмотрено. **Конфликт интересов.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов. **Этическое одобрение.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Клиники высоких медицинских технологий СПбГУ (Протокол 01/24 от 18 января 2024 года). **Информированное согласие.** Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

**Вклад авторов:** Г.В. Ковалев, Р.Р. Шакирова — обзор публикаций, сбор материала, написание и редакция текста; И.А. Лабетов — разработка концепции исследования, обзор публикаций, сбор материала, статистический анализ данных и их интерпретация, написание и редакция текста; Д.Д. Шкарупа — научное редактирование, итоговое утверждение рукописи, научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Иван Антонович Лабетов; ivanlabetov@gmail.com

**Поступила в редакцию:** 19.04.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

**Для цитирования:** Ковалев Г.В., Лабетов И.А., Шакирова Р.Р., Шкарупа Д.Д. Оценка эффективности пептидного регулятора Везустен в лечении синдрома гиперактивного мочевого пузыря. *Вестник урологии*. 2024;12(4):50-56. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-50-56.

## The peptide regulator Vezusten in the management of overactive bladder syndrome: an efficacy evaluation

© Gleb V. Kovalev, Ivan A. Labetov, Rezeda R. Shakirova, Dmitry D. Shkarupa

Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies — Saint Petersburg State University [Saint Petersburg, Russia]

## Abstract

**Introduction.** Overactive bladder (OAB) remains one of the most difficult-to-treat conditions in neurourology. The number of patients seeking help for OAB symptoms does not decrease each year, while a pathogenetic treatment has not yet been developed. This motivates the search for new approaches.

**Objective.** To assess the efficacy of the peptide regulator Vezusten for women with idiopathic OAB based on their health condition and urodynamic assessment of bacterial detrusor overactivity (DO).

**Materials & methods.** A prospective cohort study included 20 patients diagnosed with OAB, which was confirmed by a comprehensive urodynamic study of DO. The patients visited the clinic three times a week. Each patient received ten intramuscular injections of the peptide regulator Vezusten. Within one month after the last injection, the women were given a monitoring voiding diary, a validated Continental Society OAB Symptom Questionnaire, the Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q), and a follow-up urodynamic study (UDS).

**Results.** We obtained statistically significant differences in the following indicators: the number of daily urinations according to the urination diary decreased from 14.0 [13.0; 16.3] to 11.0 [8.8; 12.0] ( $p < 0.001$ ), patient's episodes of urge incontinence began to be noted for the first time ( $p = 0.004$ ). At the same time, the urodynamic maximum cystometric capacity (MCC) increased from 267 [158; 332] to 320 [267; 433] ml. Subjectively, participants noted an improvement in the scores of the OAB questionnaire (OAB-q) — the score decreased from 28 [22; 30] to 19 [14; 24] ( $p = 0.001$ ), and the number of episodes of nocturia decreased from 4 to 2 ( $p < 0.001$ ). No side effects from therapy were observed in any of the patients.

**Conclusion.** This study demonstrated a statistically significant improvement in subjective symptoms of OAB in DO-women treated with the peptide regulator Vezusten, but further large placebo-controlled studies are required for confirmation.

**Keywords:** overactive bladder; detrusor overactivity; complex urodynamic study; peptide regulator

**Funding:** The study was conducted by Saint-Petersburg State University Hospital, no funding from other centers. **Conflict of interest.** The authors report no conflict of interest. **Ethical statement.** The study was performed in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of the Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies — St. Petersburg State University (Protocol 01/24 of January 18, 2024). **Informed Consent.** All patients signed informed consent for participation in the study and processing of personal data.

**Authors' contributions:** G.V. Kovalev, R.R. Shakirova — literature review, data acquisition, drafting the manuscript; I.A. Labetov — study concept, literature review, data acquisition, statistical analysis, data analysis, drafting the manuscript; D.D. Shkarupa — scientific editing, final approval, scientific supervision.

✉ **Corresponding author:** Ivan A. Labetov; ivanlabetov@gmail.com

**Received:** 04/19/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

**For citation:** Kovalev G.V., Labetov I.A., Shakirova R.R., Shkarupa D.D. The peptide regulator Vezusten in the management of overactive bladder syndrome: an efficacy evaluation. *Urology Herald*. 2024;12(4):50-56. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-50-56.

## Введение

Гиперактивный мочевого пузыря (ГАМП) — это симптомокомплекс, включающий в себя urgency, учащённое мочеиспускание с потерей мочи или без, а также nocturia [1, 2]. Существует множество этиологических причин развития данного заболевания, и универсального патогенетического лечения для него не разработано [2]. Известно, что ГАМП оказывает существенное влияние на качество жизни и производительность труда [3]. Кроме того, на сегодняшний день доказано, что у людей, длительно страдающих от симптомов ГАМП, с большей долей вероятности развиваются тревожные и депрессивные состояния, что в конечном итоге приводит к социальной дезадаптации [3].

В современных клинических рекомендациях предлагается линейный путь коррекции данного заболевания, основанный

на принципе «От менее инвазивных методов к более инвазивным» (поведенческая терапия, приём лекарственных препаратов, физиотерапевтическое лечение и минимально-инвазивные методики нейромодуляции или химической денервации и хирургическое лечение [4]). Тем не менее самым распространённым методом лечения ГАМП всё ещё остаётся медикаментозная терапия.

На сегодняшний день высокий уровень отказа пациентов от приёма конкурентных ингибиторов мускариновых рецепторов и В3-агонистов в связи с побочными эффектами и/или недостаточной эффективностью [5] и неоднозначные результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивающих исходы физиотерапевтического и хирургического лечения [6], подчёркивают актуальность поиска новых эффективных методов воз-

действия на нижние мочевые пути. В этом свете особую актуальность представляют новые методы медикаментозной коррекции ГАМП.

Одним из перспективных методов для изучения является использование регуляторных пептидов, в частности, в Российской Федерации зарегистрирован препарат Везустен [7 – 9]. Несмотря на многообещающие субъективные результаты у пациенток во время III фазы клинических исследований, влияние препарата на субъективные и объективные уродинамические параметры остаётся неисследованным [7].

**Цель исследования:** оценить эффективность пептидного регулятора Везустен у женщин с идиопатическим ГАМП в отношении снижения клинических и уродинамических проявлений детрузорной гиперактивности (ДГ).

### Материалы и методы

**Дизайн исследования.** Проспективное когортное исследование, в которое мы включили 20 женщин с клиническими симптомами ГАМП и установленной по КУДИ детрузорной гиперактивностью. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Клиники высоких медицинских технологий СПбГУ, протокол 01/24 от 18 января 2024 года. Все пациентки перед началом исследования заполнили информированное согласие на участие.

Диагноз подтверждался клинически, а также при наличии паттернов (фазовой или терминальной) детрузорной гиперактивности при проведении цистометрии наполнения. Наличие указанных паттернов было критерием включения в исследование. Критериями исключения стали повышенная чувствительность к действующему веществу и/или вспомогательному веществу в составе препарата, беременность или период грудного вскармливания, тяжёлые хронические сердечно-сосудистые заболевания или недавно перенесённые острые состояния (инфаркт миокарда, инсульт головного мозга и т. д.), опущение органов малого таза (I – III стадии по системе POP-Q), наличие острой инфекции мочевыводящих путей и наличие сопутствующей неврологической патологии (нейрогенный мочевой пузырь).

**Протокол обследования.** Обследование включало в себя подробный сбор анамнеза,

заполнение дневников мочеиспусканий за 3 дня, заполнение стандартного опросника по оценке симптомов ГАМП. После оценки субъективных жалоб пациенткам было предложено пройти КУДИ, которое включало урофлоуметрию с определением объёма остаточной мочи, цистометрию наполнения и цистометрию опорожнения/исследование давление/поток). В случае, если пациентки принимали любые препараты, влияющие на функцию нижних мочевых путей (конкурентные ингибиторы мускариновых рецепторов, В3-агонисты), они должны были отменить приём за 2 недели до проведения КУДИ.

**Протокол лечения.** Женщины посещали клинику 3 раза в неделю на протяжении 4 недель (10 инъекций). Каждой из них при посещении выполняли внутримышечную инъекцию пептидного регулятора Везустен в дозировке 5 мг (1 флакон). Перед введением содержимое флакона растворяли в 2 мл воды для инъекций. По истечении одного месяца после последней инъекции терапии женщины заполняли валидизированные опросники и проходили контрольное КУДИ.

**Оценка лечения.** Субъективное снижение выраженности симптомов ГАМП, таких как учащённое мочеиспускание в дневное время, ноктурия и частота эпизодов ургентности, являлись первичной конечной точкой исследования. Первичная конечная точка эффективности была оценена с помощью дневника мочеиспусканий и стандартного опросника по оценке симптомов ГАМП Международного общества по континенции / The Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q). Вторичной конечной точкой являлось улучшение уродинамических параметров, таких как максимальная цистометрическая ёмкость (МЦЕ), а также паттерны детрузорной гиперактивности (фазовой и терминальной). Вторичные конечные точки были оценены при помощи комплексного уродинамического исследования (КУДИ), состоящего из цистометрии наполнения и исследования давление/поток. Клинические симптомы и параметры уродинамики описаны в исследовании в соответствии со стандартизированной терминологией Международного общества континенции (International Continence Society) [10].

**Статистический анализ.** Все количественные данные описывались как среднее  $\pm$  стандартное отклонение (для нормально

распределённых признаков) либо медиана и межквартильный размах. Для оценки динамики результатов лечения использовали парный критерий Wilcoxon. При описании качественных данных использовали абсолютные значения (n) и проценты (%), для их анализа — критерий Pearson chi-square. В случае если не выполнялось допущение использования критерия (число ожидаемых значений в ячейке таблицы сопряжённости менее 5), применяли точный критерий Fisher. Отличия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Все вычисления производили на языке R версии 4.1.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

### Результаты

Исходные данные пациенток до лечения представлены в таблице.

Через 1 месяц после окончания терапии нами были получены статистически значимые отличия по следующим пока-

зателям: количество дневных мочеиспусканий по дневнику мочеиспусканий сократилось с 14,0 [13,0; 16,3] до 11,0 [8,8; 12] раз ( $p < 0,001$ ), субъективно пациенты стали реже отмечать эпизоды ургентного недержания ( $p = 0,004$ ), при этом уродинамически увеличилась медиана МЦЕ с 267 [158; 332] до 320 [267; 433] мл (рис.). Кроме того, наблюдалось статистически значимое снижение максимального давления детрузора в фазе накопления с 42 [39; 48] до 35 [31; 43], ( $p = 0,029$ ). Прочие уродинамические параметры не изменились.

Субъективно пациентки отмечали улучшение согласно баллам опросника ГАМП (OAB): показатель снизился с 28 [22; 30] до 19 [14; 24] ( $p = 0,001$ ), снизилось количество эпизодов ноктурии с 4 до 2 ( $p < 0,001$ ). Побочных эффектов от терапии не отмечалось ни у одной из пациенток, за исключением незначительной болезненности (1 – 2 балла по ВАШ боли) в месте инъекции.

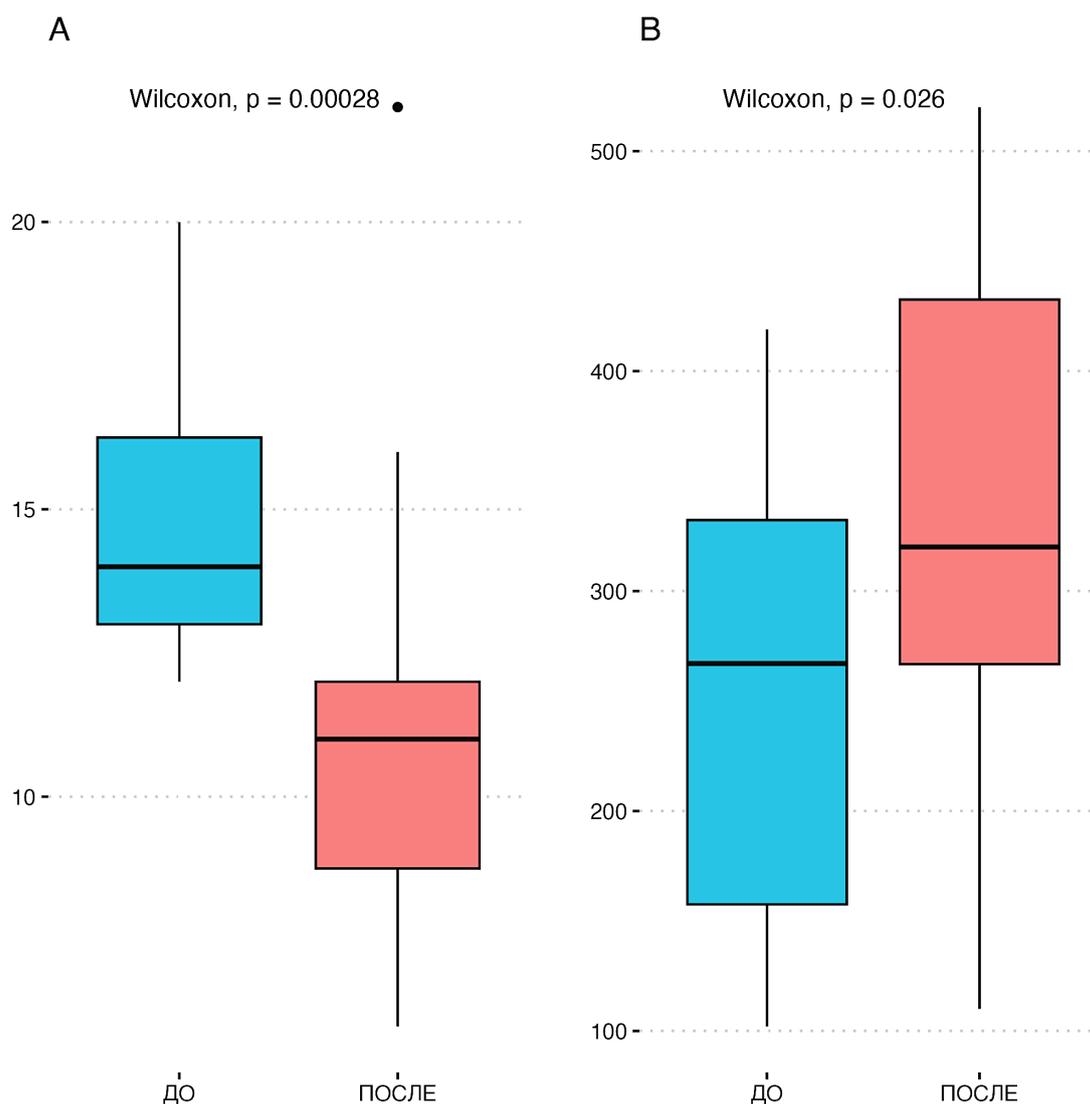
**Таблица.** Сравнение основных параметров пациентов до и после терапии  
**Table.** Comparison of basic patient's parameters before and after treatment

Характеристика <i>Characteristic</i>	До лечения <i>Before treatment</i> (n = 20 <sup>1</sup> )	После лечения <i>After treatment</i> (n = 20 <sup>1</sup> )	p <sup>2</sup>
Количество мочеиспусканий днём   <i>Number of micturitions</i>	14,0 [3,0; 16,3]	11,0 [8,8; 12,0]	< 0,001
Количество прокладок   <i>Number of pads</i>	3,00 [2,00; 4,00]	2,50 [2,00; 3,00]	0,2
Эпизоды ургентного недержания   <i>Urgent incontinence episodes</i>			
2	0 (0%)	3 (15%)	
3	4 (20%)	3 (15%)	
4	2 (10%)	10 (50%)	0,004
5	9 (45%)	2 (10%)	
6	5 (25%)	2 (10%)	
МЦЕ   <i>MCC</i>	267 [158; 332]	320 [267; 433]	0,026
Q max	24 [20; 27]	23 [19; 26]	0,7
Q ave	10,0 [6,8; 13,0]	13,0 (9,0; 14,0)	0,2
PVR	10 [0; 20]	0 [0; 13]	0,2
Pdet Q max	29 [24; 34]	25 [20; 32]	0,3
Фазовая ДГ   <i>Phase DO</i>	14 (70%)	12 (60%)	0,5
Терминальная ДГ   <i>Terminal DO</i>	10 (50%)	6 (30%)	0,2
Стресс-индуцированная ДГ   <i>Stress-induced DO</i>	15 (75%)	14 (70%)	0,7
PdetMax	42 [39; 48]	35 [31; 43]	0,029
Первое ощущение   <i>First sensation</i>	72 [59; 104]	112 [93; 117]	0,033
Первый позыв   <i>First desire</i>	125 [118; 155]	137 [127; 165]	0,4
Сильный позыв   <i>Strong desire</i>	197 [159; 240]	230 [126; 307]	0,6
Баллы опросника ГАМП   <i>OAB-q points</i>	28 [22; 30]	19 [14; 24]	0,001
Ноктурия   <i>Nocturia</i>	4,00 [3,00; 4,00]	2,00 [2,00; 3,00]	< 0,001

**Примечания:** 1) МЦЕ — максимальная цистометрическая ёмкость; Q max — пиковая скорость мочеиспускания; Q ave — средняя скорость мочеиспускания; PVR — объём остаточной мочи; Pdet Qmax — давление детрузора во время пикового потока; ДГ — детрузорная гиперактивность; ГАМП — гиперактивный мочевой пузырь  
2) <sup>1</sup> — медиана и межквартильное расстояние (Median [Q1; Q3]); <sup>2</sup> — парный критерий Wilcoxon

**Notes:** 1) MCC — maximum cystometric capacity; Q max — peak urinary flow rate; Q ave — mean urinary flow rate; PVR — post-voiding residual volume; Pdet Qmax — detrusor pressure during peak flow; DO — detrusor overactivity; OAB — overactive bladder

2) <sup>1</sup> — Median and interquartile range (Median [Q1; Q3]); <sup>2</sup> — Wilcoxon paired sum rank test



**Рисунок.** Динамика изменения показателей до и после терапии; А — изменение количества мочеиспусканий (n) в сутки по дневнику; В — изменение максимальной цистометрической ёмкости (мл) при КУДИ

**Figure.** Dynamics of changes in the parameters before and after therapy; А — change in the number of daily urinations (n) according to the diary; В — change in the maximum cystometric capacity (mL) according to urodynamic study

### Обсуждение

Несмотря на достижения современной медицины, полное излечение от ГАМП остаётся нерешённой задачей. Определение новых точек патогенетического воздействия может расширить терапевтические возможности и повысить качество жизни пациентов.

В проведённом нами исследовании пептидный препарат Везуспен приводил к уменьшению эпизодов ургентности, максимального давления детрузора в фазе накопления и увеличению максимальной цистометрической ёмкости мочевого пузыря

у пациенток, что нашло отражение в снижении субъективных жалоб по параметрам опросников. Тем не менее, хотя нами и были выявлены положительные тенденции по снижению количества эпизодов подъёма детрузорного давления во время цистометрии наполнения, статистически значимого снижения данного показателя не было получено, что может говорить о необходимости дальнейших исследований с большей выборкой пациентов. С учётом этих находок потенциальное использование препарата может быть максимально эффективно у пациенток с симптомами

ГАМП и снижением максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря без признаков патологической детрузорной активности при КУДИ [11, 12].

Описанный в литературе механизм действия регуляторных пептидов заключается в модулировании нейромышечного сигнала, выступая в качестве ко-медиаторов, выделяющихся из нервных окончаний вместе с классическими медиаторами [7]. Ранее проведенные исследования на экспериментальных животных показали, что Везустен способен нормализовать показатели сократительной способности детрузора на модели крыс с инфравезикальной обструкцией без увеличения остаточной мочи [7]. Несмотря на находки экспериментальных исследований *in vitro*, представленных в виде отчетов, и многообещающие результаты клинических испытаний II и III фазы, остаётся нераскрытым вопрос фармакокинетики препарата, определение которой является важной задачей для клинической фармакологии. В связи с этим рассмотрение оптимальных методов доставки препарата в ткани мочевого пузыря с минимизацией побочных эффектов и потенцированием эффективности может быть ценным для изучения в предстоящих клинических и фундаментальных исследованиях.

**Ограничения исследования.** Проведён-

ное нами исследование имеет ряд ограничений. Одним из них является дизайн с отсутствием группы контроля, который не позволяет исключить плацебо-эффект. Кроме того, малый объём выборки и отсутствие периода отсроченного наблюдения может вносить дополнительные систематические ошибки. Однако это первое исследование препарата Везустен, оценивающее клинические симптомы совместно с уродинамическими параметрами пациентов с ГАМП в краткосрочном периоде. В дальнейшем интерес представляют сравнительные исследования комбинированного применения Везустана с конкурентными ингибиторами мускариновых рецепторов и/или ВЗ-агонистами.

### Заключение

Таким образом, препарат Везустен продемонстрировал эффективность и безопасность в купировании субъективных проявлений ГАМП у женщин с ДГ, а также проявил потенциал в отношении влияния на показатели КУДИ. Для уточнения спектра возможностей воздействия полипептидов мочевого пузыря на объективные уродинамические параметры требуются дальнейшие многоцентровые плацебо-контролируемые исследования с более крупной выборкой.

### Список литературы | References

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A; Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37-49. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02243-4
2. Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, Cardozo L, Oelke M, Dmochowski R, Amarengo G, Gamé X, Kirby R, Van Der Aa F, Cornu JN. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol*. 2019;75(6):988-1000. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.038
3. Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS, Ebel-Bitoun C, Milsom I, Chapple C. The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden: results from EpiLUTS. *BJU Int*. 2011;108(9):1459-1471. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.10013.x
4. Hutchinson A, Nesbitt A, Joshi A, Clubb A, Perera M. Overactive bladder syndrome: Management and treatment options. *Aust J Gen Pract*. 2020;49(9):593-598. DOI: 10.31128/AJGP-11-19-5142
5. Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, Bowditch S, Fatoye F, Guelfucci F, Khemiri A, Siddiqui E, Wagg A. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol*. 2017;72(3):389-399. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.01.037
6. Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, Komesu YM, Arya LA, Gregory WT, Myers DL, Zyczynski HM, Vasavada S, Nolen TL, Wallace D, Meikle SF. OnabotulinumtoxinA vs Sacral Neuromodulation on Refractory Urgency Urinary Incontinence in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(13):1366-1374. DOI: 10.1001/jama.2016.14617
7. Пушкарь Д.Ю., Куприянов Ю.А., Гамидов С.И., Кривобородов Г.Г., Спивак Л.Г., Аль-Шукри С.Х., Лерман Д.М., Гомберг В.Г., Богдан Е.Н., Щукин В.Л., Чибиров К.Х., Гелашвили В.В., Гураль А.К., Кешишев Н.Г., Старосельская М.А., Бастрикова Н.А. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата ВЕЗУСТЕН® у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. *Урология*. 2022;(3):42-51. Pushkar D.Y., Kupriyanov Y.A., Gamidov S.I., Krivoborodov G.G., Spivak L.G., Al-Shukri S.K., Lerman D.M., Gomberg V.G., Bogdan E.N., Shchukin V.L., Chibirov K.H., Gelashvili V.V., Gural A.K., Keshishchev N.G., Staroselskaia M.A., Bastrokova N.A. Safety and efficacy of VESUSTEN® for patients with overactive bladder. *Urologiia*. 2022;(3):42-51. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2022.3.42-51
8. Кузьмин И.В. Биорегулирующая терапия гиперактивного мочевого пузыря. *Урология*. 2024;(2):92-99. Kuzmin I.V. Bioregulatory therapy for overactive bladder. *Urologiia*.

- 2024;(2):92-99. (In Russian).  
DOI: 10.18565/urology.2024.2.92-99
9. Галкина Н.Г., Галкин А.В. Оценка эффективности лекарственного препарата Везуспен® у пациенток с гиперактивным мочевым пузырём и хроническим рецидивирующим циститом. Вестник урологии. 2024;12(3):36-45.  
Galkina N.G., Galkin A.V. Evaluation of the efficacy of Vesusten® in patients with overactive bladder and chronic recurrent cystitis. Urology Herald. 2024;12(3):36-45. (In Russian).  
DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-3-36-45
10. Wein AJ, Rovner ES. Definition and epidemiology of overactive bladder. Urology. 2002;60(5 Suppl 1):7-12; discussion 12.  
DOI: 10.1016/s0090-4295(02)01784-3
11. Guralnick ML, Grimsby G, Liss M, Szabo A, O'Connor RC. Objective differences between overactive bladder patients with and without urodynamically proven detrusor overactivity. Int Urogynecol J. 2010;21(3):325-329.  
DOI: 10.1007/s00192-009-1030-7
12. Haylen BT, Chetty N, Logan V, Schulz S, Verity L, Law M, Zhou J. Is sensory urgency part of the same spectrum of bladder dysfunction as detrusor overactivity? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007;18(2):123-128.  
DOI: 10.1007/s00192-006-0165-z

#### Сведения об авторах | Information about the authors

**Глеб Валерьевич Ковалев** — канд. мед. наук | **Gleb V. Kovalev** — Cand.Sc.(Med)  
<https://orcid.org/0000-0003-4884-6884>; [kovalev2207@gmail.com](mailto:kovalev2207@gmail.com)

**Иван Антонович Лабетов** | **Ivan A. Labetov**  
<https://orcid.org/0000-0001-9813-7483>; [ivanlabetov@gmail.com](mailto:ivanlabetov@gmail.com)

**Шакирова Резеда Радиславовна** | **Shakirova R. Radislavovna**  
<https://orcid.org/0000-0002-8297-5631>; [shakirova\\_reseda@mail.ru](mailto:shakirova_reseda@mail.ru)

**Дмитрий Дмитриевич Шкарупа** — д-р мед. наук | **Dmitry D. Shkarupa** — Dr.Sc.(Med)  
<https://orcid.org/0000-0003-0489-3451>; [shkarupa.dmitry@mail.ru](mailto:shkarupa.dmitry@mail.ru)



## Согласованность результатов гистологического исследования биопсии простаты и операционного материала после радикальной простатэктомии при раке предстательной железы: предикторы повышения градации опухоли по Gleason

© Ольга Ю. Нестерова, Михаил Г. Варенцов, Нина А. Олейникова, Андрей А. Стригунов, Иван А. Жестков, Дмитрий А. Охоботов, Давид М. Камалов, Николай И. Сорокин, Армаис А. Камалов

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

### Аннотация

**Введение.** Одним из главных параметров для определения группы онкологического риска после получения результатов биопсии простаты, помимо уровня простат-специфического антигена, является градация опухоли по Gleason. Однако, как оказалось, важной клинической проблемой является изменение градации после выполнения радикальной операции. Полученное несоответствие данных в некоторых случаях могло бы привести к изменению тактики ведения пациентов.

**Цель исследования.** Оценить согласованность гистологических результатов биопсии простаты и радикальной простатэктомии, а также определить возможные предикторы повышения градации опухоли по Gleason.

**Материалы и методы.** С 2019 по 2021 год были отобраны 193 пациента, проходившие лечение с диагнозом «Рак предстательной железы». Для финального анализа согласованности градации опухолей по Gleason после биопсии и радикальной простатэктомии были отобраны 139 пациентов.

**Результаты.** Результаты биопсии простаты и радикальной простатэктомии оказались сопоставимы у 54,7% пациентов ( $n = 76$ ), в то время как у других 45,3% ( $n = 63$ ) отмечалось изменение градации по Gleason: у 29,5% ( $n = 41$ ) пациентов определено повышение градации, а у 15,8% ( $n = 22$ ) — понижение. Чаще всего данные были подобны для пациентов с суммой баллов по Gleason 7: 63,6% для  $3 + 4 = 7$  баллов и 57,9% для  $4 + 3 = 7$  баллов. Наибольший процент повышения градации наблюдали у пациентов из группы  $3 + 3 = 6$  баллов — 48%. Значение Cohen карра составило 0,351 ( $p < 0,001$ ), указывая на слабую согласованность результатов двух исследований. Общее количество биоптатов оказалось ассоциировано с повышением градации опухоли по Gleason (ОШ = 0,816; 95%ДИ = 0,680 – 0,978). Так, при увеличении количества биоптатов на каждую единицу шанс повышения градации опухоли по Gleason снижается на 18,4%.

**Заключение.** Согласованность градации рака простаты по Gleason после биопсии простаты и радикальной простатэктомии остаётся низкой. Единственным предиктором, оказывающим влияние на улучшение согласованности результатов, является количество биоптатов, отражая тем самым качество биопсии и побуждая клиницистов отходить от выполнения секстантной биопсии к систематической и таргетной. Увеличение процента согласованности результатов способно обеспечить более точное стадирование и классификацию пациентов в зависимости от онкологического риска, влияя тем самым на тактику дальнейшего ведения.

**Ключевые слова:** рак простаты; радикальная простатэктомия; градации опухоли по Gleason; биопсия простаты

**Финансирование.** Исследование было выполнено в рамках государственного задания МГУ по теме «0708.006. Исследование патогенетической и прогностической роли фоновых и предопухолевых процессов в развитии опухолей». **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, пересмотренной в октябре 2013 года (Форталеза, Бразилия). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

**Вклад авторов:** О.Ю. Нестерова — анализ данных, обзор литературы, написание текста рукописи, софтверная поддержка; М.Г. Варенцов, И.А. Жестков — сбор данных, анализ данных; Н.А. Олейникова — работа с биологическим материалом, разработка и проведение эксперимента; А.А. Стригунов — работа с биологическим материалом, написание текста рукописи; Д.А. Охоботов — концепция исследования, научное редактирование; Н.И. Сорокин, Д.М. Камалов — работа с биологическим материалом; А.А. Камалов — научное редактирование, критический обзор, научное руководство.

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

**Поступила в редакцию:** 12.01.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

**Для цитирования:** Нестерова О.Ю., Варенцов М.Г., Олейникова Н.А., Стригунов А.А., Жестков И.А., Охоботов Д.А., Камалов Д.М., Сорокин Н.И., Камалов А.А. Согласованность результатов гистологического исследования биопсии простаты и операционного материала после радикальной простатэктомии при раке предстательной железы: предикторы повышения градации опухоли по Gleason. *Вестник урологии*. 2024;12(4):57-66. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-57-66.

# Consistency between Gleason score of prostate biopsy and radical prostatectomy: predictors of increased tumour grading

© Olga Yu. Nesterova, Michael G. Varentsov, Nina A. Oleynikova,  
Andrey A. Strigunov, Ivan A. Zhestkov, Dmitry A. Okhobotov,  
David M. Kamalov, Nikolay I. Sorokin, Armais A. Kamalov

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

## Abstract

**Introduction.** Gleason grading is one of the key parameters for determining the prostate cancer (risk group after receiving the results of a prostate biopsy in addition to the level of prostate-specific antigen (PSA). However, an important clinical issue arises from changes in this grading following radical surgery. In some cases, such discrepancies in data can lead to a shift in patient management tactics from radical surgery to active follow-up recommended for patients with low cancer risk.

**Objective.** To assess the consistency of the results of prostate biopsy and radical prostatectomy with an assessment of possible predictors of increased tumor Gleason grading.

**Materials & methods.** Between 2019 and 2021, 193 patients with prostate cancer were selected for treatment at the Medical Centre of Moscow State University. Of these, 139 patients were chosen for the final analysis of Gleason tumour grading consistency after biopsy and radical prostatectomy.

**Results.** The results of prostate biopsy and radical prostatectomy were comparable in 54.7% of patients ( $n = 76$ ), while the remaining 45.3% ( $n = 63$ ) showed a change in Gleason grading after radical prostatectomy: 29.5% ( $n = 41$ ) patients showed an increased gradation, and 15.8% ( $n = 22$ ) — decrease. Most often, the data were consistent for patients with a Gleason score 7: 63.6% for  $3 + 4 = 7$  and 57.9% for  $4 + 3 = 7$ . The highest percentage of graduation increase was observed for patients from the group  $3 + 3 = 6$  and amounted to 48%. Cohen's kappa value was 0.351 ( $p < 0.001$ ), indicating poor consistency between the results of the two studies. The total number of biopsies was associated with an increase in Gleason score after radical prostatectomy (OR = 0.816; 95% CI = 0.680 – 0.978). For example, the odds of Gleason tumour grading decreases by 18.4% when the number of biopsy specimens per unit increases

**Conclusion.** The concordance of Gleason grading of prostate cancer after prostate biopsy and radical prostatectomy remains poor. The only predictor of improved concordance is the biopsy count, thereby reflecting biopsy quality and encouraging clinicians to move away from sextant biopsies to systematic and targeted biopsies. Increasing the consistency of results can provide more accurate staging and classification of patients according to cancer risk, thereby influencing future management.

**Keywords:** prostate cancer; radical prostatectomy; Gleason grading; prostate biopsy

**Funding.** The study was carried out within the framework of the state task of Lomonosov University on the topic: «0708.006. Investigation of the pathogenetic and prognostic role of background and precancerous processes in the development of tumors.» **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical Statement.** The study was performed in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki, revised in October 2013 (Fortaleza, Brazil). **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee. **Informed consent.** All patients signed informed consent for participation in the study and processing of personal data.

**Author's contribution:** O.Yu. Nesterova — drafting the manuscript, data analysis, literature review, software support; M.G. Varentsov, I.A. Zhestkov — data acquisition, data analysis; N.A. Oleynikova — biological material processing, study design development; A.A. Strigunov — drafting the manuscript, working with biological material; D.A. Okhobotov — study concept, scientific editing; D.M. Kamalov; N.I. Sorokin — biological material processing; A.A. Kamalov — scientific editing, critical review, supervision.

✉ **Corresponding author:** Olga Yu. Nesterova; oy.nesterova@gmail.com

**Received:** 01/12/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

**For citation:** Nesterova O.Yu., Varentsov M.G., Oleinikova N.A., Strigunov A.A., Zhestkov I.A., Okhobotov D.A., Kamalov D.M., Sorokin N.I., Kamalov A.A. Consistency between Gleason score of prostate biopsy and radical prostatectomy: predictors of increased tumour grading. *Urology Herald*. 2024;12(4):57-66. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-57-66.

## Введение

Рак предстательной железы является одним из самых распространённых онкологических заболеваний во всем мире, занимая среди мужского населения второе место. При этом в абсолютных значениях за последние 5 лет число выявленных случаев рака простаты достигло

практически 5 миллионов, превышая в 2 и 3 раза соответственно количество случаев колоректального рака и рака лёгких (Cancer Today. Accessed on 09.05.2024. URL: <https://gco.iarc.fr/today/home>). Золотым стандартом лечения локального рака предстательной железы является радикальная простатэктомия, позволяющая полностью

удалить первичный очаг опухоли. Однако данная операция даже в случае использования нервосберегающих техник сопряжена с рядом осложнений, в первую очередь с возникновением эректильной дисфункции на фоне интраоперационного пересечения сосудисто-нервных пучков и недержанием мочи [1]. Как альтернативный подход к радикальному лечению в клинических рекомендациях для тщательно отобранных пациентов низкого онкологического риска предлагается тактика активного наблюдения, позволяющая не только снизить связанные с операцией осложнения, но и уменьшить экономические затраты системы здравоохранения [2].

Одним из главных параметров для определения группы онкологического риска после получения результатов биопсии простаты, помимо уровня простат-специфического антигена (ПСА), является градация опухоли по Gleason [3, 4]. Однако, как оказалось, важной клинической проблемой является изменение градации опухоли по Gleason после выполнения радикальной операции [5]. Биопсия простаты позволяет установить наличие и морфологические характеристики опухоли лишь в ограниченном материале, в то время как радикальное удаление органа на основании этой информации обеспечивает более точное определение градации и стадирования. Согласно данным метаанализа M.S. Cohen et al. (2008), совпадение градации опухоли до и после радикальной простатэктомии составляет 63%, в то время как у 30% наблюдается повышение, а у 7% — понижение градации [6].

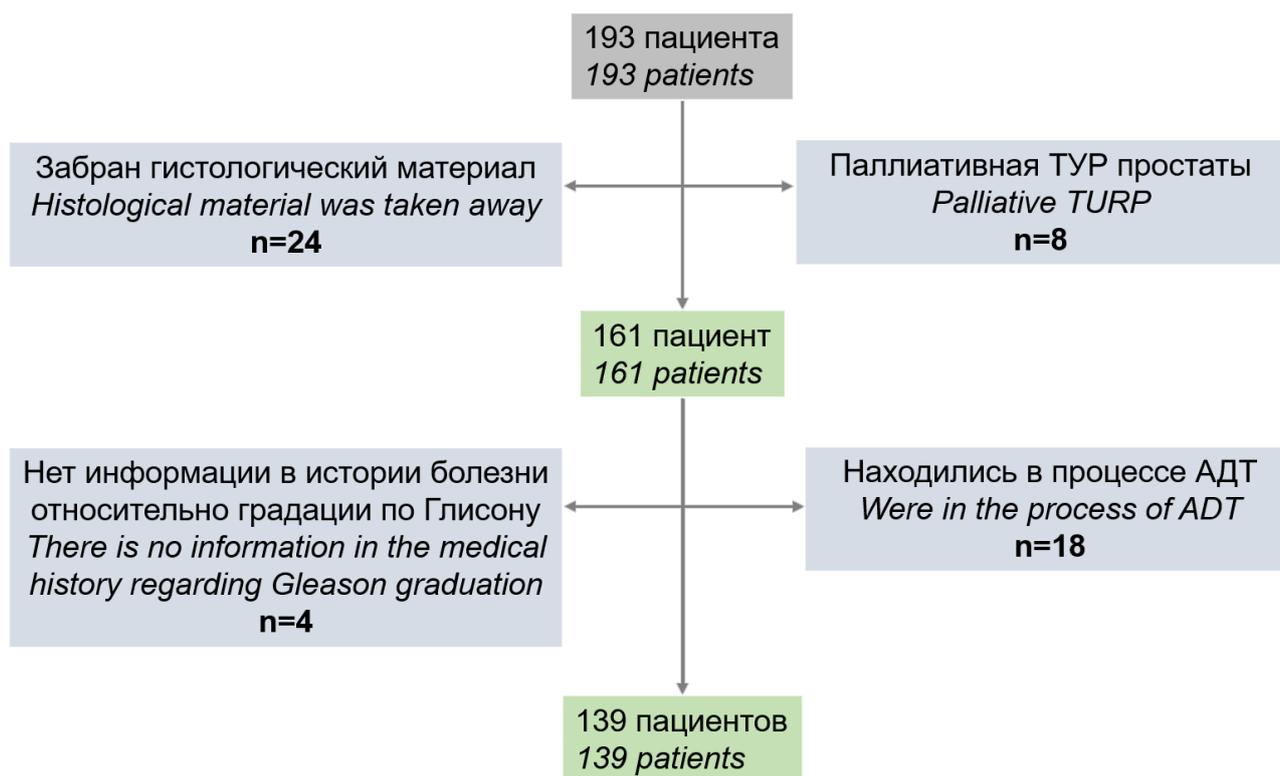
Полученное несоответствие данных в некоторых случаях могло бы привести к изменению тактики ведения пациентов от радикальной операции к активному наблюдению, рекомендованному пациентам низкого онкологического риска с ПСА < 10 нг/мл, суммой баллов Gleason < 7 баллов, с наличием менее 3 положительных биоптатов, в которых опухоль занимает менее 50% при клинической стадии T1c – T2a [4]. Согласно данным Европейской ассоциации урологов, общая 10-летняя выживаемость пациентов, находящихся на активном наблюдении, составляет 92%, в то время как опухоль-специфическая — 99,6% [3]. Изменение градации может влиять на расчётные значения номограмм, используемых в рутинной практике для оценки ве-

роятности поражения лимфатических узлов при раке простаты, склоняя тем самым оперирующего уролога к дополнительному выполнению лимфаденэктомии, которая также сопряжена с рядом послеоперационных осложнений в виде лимфорей и лимфостаза [3]. В связи с этим актуальным является не только сопоставление морфологических результатов биопсии простаты и радикальной простатэктомии, но и оценка возможных предикторов повышения градации для минимизации последующего расхождения, что и стало **целью исследования**.

### Материалы и методы

**Дизайн исследования.** С 2019 по 2021 год были отобраны 193 пациента, прошедшие лечение в МНОЦ МГУ с диагнозом «Рак предстательной железы» (С61 по МКБ-10). Из них были изучены данные пациентов, имеющих операционный материал после выполнения радикальной простатэктомии. На основании этого критерия были исключены 32 пациента: 8 пациентам выполнялась паллиативная трансуретральная резекция простаты, у 24 пациентов операционный материал был забран для консультации в сторонних учреждениях. Для описательной части был отобран 161 пациент. Из них для финального анализа были исключены 22 человека: 4 — в связи с отсутствием информации в истории болезни относительно градации опухоли по Gleason по результатам биопсии, 18 — в связи с андрогенной депривационной терапией на дооперационном этапе, что не позволяло определять исходную градацию опухоли по Gleason. В результате сопоставление результатов гистологического исследования биопсии простаты и операционного материала удалённой простаты проведено с использованием данных 139 пациентов. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Всем пациентам была выполнена трансректальная мультифокальная биопсия простаты под ультразвуковым контролем. В случае выполнения биопсии вне МНОЦ МГУ всем пациентам произвели пересмотр гистологического материала на дооперационном этапе. Радикальная простатэктомия исполнена всем пациентам лапароскопическим доступом. У всех пациентов были оценены основные клинико-лабораторные и инструментальные показатели: возраст, индекс массы тела (ИМТ), значение обще-



**Рисунок 1.** Схема дизайна исследования. ТУР — трансуретральная резекция, АДТ — андрогенная депривационная терапия

**Figure 1.** Study design diagram. TURP — transurethral resection of the prostate, ADT — androgenic deprivation therapy

го ПСА, свободного ПСА и их соотношение, наличие очага в простате по результатам пальцевого ректального исследования (ПРИ), результаты магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием (МРТ) с оценкой наличия очагов в простате и их характеристикой по классификации PIRADS. Дополнительно была собрана информация относительно общего количества биоптатов ткани простаты, полученных при системной биопсии, количества биоптатов с аденокарциномой простаты (положительные биоптаты). На основании полученной информации всем пациентам была выставлена клиническая стадия по системе TNM.

**Статистический анализ.** Статистическая обработка данных была выполнена с использованием программного обеспечения jamovi (версия 2.2.5). Оценка нормальности распределения была проведена с помощью критерия Shapiro-Wilk. Нормально распределённые переменные были описаны в виде средних значений  $\pm$  стандартные отклонения (SD), а их сравнение выполняли с применением Student T-test. Ненормально распределённые переменные были пред-

ставлены в виде медианы и межквартильного интервала (IQR), а их сравнение произведено с применением критерия Mann-Whitney U test. Качественные переменные были представлены в виде численных значений (n) и частот (%), их сравнение проводили при помощи критерия Chi-square. Для оценки согласованности результатов использовалась статистика Cohen kappa. Для оценки предиктивной функции переменных применяли логистическую регрессионную модель. Статистическая значимость в каждом анализе признавалась в случае  $p < 0,05$ .

### Результаты

Результаты описательной статистики для 161 пациента представлены в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 64,4 года, медиана общего ПСА — 6,7 нг/мл. У 83,9% пациентов отмечено наличие очагов в предстательной железе по результатам МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, чаще всего очаги классифицировались как PIRADS-IV (46,4%). По результатам ПРИ очаги в предстательной железе были определены только у 19,0% пациентов. Медиана общего количества

**Таблица 1.** Описательная характеристика пациентов  
**Table 1.** Patient demographics

Параметры   Characteristics	Значение   Value (n = 161)
Возраст, лет, среднее значение $\pm$ SD   Age, years, mean $\pm$ SD	64,4 $\pm$ 6,2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , медиана (IQR)   BMI, kg/m <sup>2</sup> , median (IQR)	27,5 (4,6)
ПСА общий, нг/мл, медиана (IQR)   Total PSA, ng/ml, median (IQR)	6,7 (6,2)
ПСА свободный, нг/мл, медиана (IQR)   PSA free, ng/ml, median (IQR)	0,7 (0,7)
ПСА свободный/общий, %, медиана (IQR)   PSA free/total, %, median (IQR)	10,9 (6,7)
Объём простаты по МРТ, см <sup>3</sup> , медиана (IQR)   Prostate MRI-volume, cm <sup>3</sup> , median (IQR)	39,0 (24,9)
Наличие очага по МРТ, % (n)   MRI lesion, % (n)	83,9% (115)
PIRADS очага, % (n)   PIRADS lesion, % (n)	
III	15,5% (13)
V	46,4% (39)
V	38,1% (32)
Наличие очага по ПРИ, % (n)   DRE lesion, % (n)	19,0% (28)
Общее число биоптатов, медиана (IQR)   Total number of biopsies, median (IQR)	12,5 (3,0)
Положительные биоптаты, медиана (IQR)   Positive biopsies, median (IQR)	5,0 (5,5)
Клиническая стадия T, % (n)   Clinical stage T, % (n)	
T1c	8,1% (12)
T2a	15,5% (23)
T2b	24,3% (36)
T2c	43,9% (65)
T3a	4,7% (7)
T3b	3,4% (5)
Клиническая стадия N, % (n)   Clinical stage N, % (n)	
cN0	98,1% (151)
cN1	1,9% (3)
Клиническая стадия M, % (n)   Clinical stage M, % (n)	
cM0	99,4% (153)
cM1	0,6% (1)

**Примечание.** ИМТ — индекс массы тела; ПСА — простат-специфический антиген; МРТ — магнитно-резонансная томография; PIRADS — система отчётов и данных визуализации простаты | Prostate Imaging Reporting and Data System; ПРИ — пальцевое ректальное исследование

**Note.** BMI — body mass index; PSA — prostate-specific antigen; MRI — magnetic resonance imaging; PIRADS — Prostate Imaging Reporting and Data System; DRE — digital rectal examination

биоптатов составила 12,5 (минимум 4 и максимум 22 биоптата). Чаще всего пациенты имели клиническую стадию T2c (43,9%).

Анализ согласованности гистологических результатов в зависимости от количества баллов по Gleason представлен в таблице 2. Данные оказались сопоставимы у 54,7% (n = 76) пациентов, в то время как у других 45,3% (n = 63) пациентов отмечено изменение градации по Gleason в образцах после радикальной простатэктомии: у 29,5% (n = 41) пациентов наблюдалось повышение градации, а у 15,8% (n = 22) — понижение. Чаще всего данные совпадали при сумме баллов по Gleason 7: 63,6% для 3 + 4 = 7 баллов и 57,9% для 4 + 3 = 7 баллов. Наибольший процент повышения градации наблюдали при сумме баллов по Gleason 3 + 3 = 6 баллов — 48%. Значение Cohen kappa составило 0,351 (p < 0,001), указывая

на слабую согласованность результатов двух исследований.

Сравнение пациентов в зависимости от согласованности результатов и повышения градации опухоли по Gleason представлено в таблице 3. Установлено, что по большинству характеристик пациенты оказались сопоставимы. Единственным параметром, статистически отличающимся в двух группах, было общее количество биоптатов: в случае отсутствия изменения количества баллов по Gleason медиана количества биоптатов составила 14, в то время как в случае повышения градации — 12 (p = 0,030).

Результаты однофакторного регрессионного анализа клинических и лабораторно-инструментальных данных для прогнозирования повышения градации опухоли по Gleason представлены в таблице 4. Как и при предыдущем анализе, только общее

**Таблица 2.** Сопоставление градации рака простаты по Gleason после биопсии и радикальной простатэктомии

**Table 2.** Comparison of Gleason grade of prostate cancer after biopsy and radical prostatectomy

Биопсия, баллы Biopsy, score	Радикальная простатэктомия, баллы Radical prostatectomy, score							Изменение Gleason Gleason change			
	6	7	8	9	10	11	12	Без изменения Concordance	↑ градации Upgrade	↓ градации Downgrade	Всего Total
	3+3=6	3+4=7	4+3=7	3+5=8	4+4=8	4+5=9	5+4=9				
6											
3+3=6	<b>52,0% (26)</b>	44,0% (22)	2,0% (1)	–	–	2,0% (1)	–	50	26 (52,0%)	24 (48,0%)	–
7											
3+4=7	10,9% (6)	<b>63,6% (35)</b>	21,8% (12)	–	1,8% (1)	1,8% (1)	–	55	35 (63,6%)	14 (25,5%)	6 (10,9%)
4+3=7	–	26,3% (5)	<b>57,9% (11)</b>	–	15,8% (3)	–	–	19	11 (57,9%)	3 (15,8%)	5 (26,3%)
8											
3+5=8	–	–	–	<b>100% (1)</b>	–	–	–	1	1 (100%)	–	–
4+4=8	–	33,3% (3)	44,4% (4)	–	<b>22,2% (2)</b>	–	–	9	2 (22,2%)	–	7 (77,8%)
5+3=8	–	–	–	–	100% (1)	–	–	1	–	–	1 (100%)
9											
4+5=9	–	33,3% (1)	–	–	33,3% (1)	<b>33,3% (1)</b>	–	3	1 (33,3%)	–	2 (66,7%)
10											
5+5=10	–	–	–	–	–	–	100% (1)	1	–	–	1 (100%)
Всего Total	23,0% (32)	47,5% (66)	0,7% (1)	20,1% (28)	5,8% (8)	2,2% (3)	0,7% (1)	139	54,7% (76)	29,5% (41)	15,8% (22)

**Таблица 3.** Характеристика пациентов с неизменённой и повышенной градацией по Gleason

**Table 3.** Characterisation of patients with unchanged and increased Gleason grade

Параметры Characteristics	Изменение Gleason   Gleason change		
	Без изменения Concordance (n = 76)	↑ градации Upgrade (n = 41)	p
Возраст, лет, среднее значение ± SD   Age, years, mean ± SD	64,2 ± 6,7	64,5 ± 5,5	0,796
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , медиана (IQR)   BMI, kg/m <sup>2</sup> , median (IQR)	27,2 (4,3)	28,0 (4,4)	0,306
ПСА общий, нг/мл, медиана (IQR)   Total PSA, ng/ml, median (IQR)	7,2 (5,3)	6,4 (11,4)	0,486
ПСА свободный, нг/мл, медиана (IQR)   PSA free, ng/ml, median (IQR)	0,7 (0,6)	0,7 (0,9)	0,484
ПСА свободный/общий, %, медиана (IQR)   PSA free/total, %, median (IQR)	12,0 (9,7)	10,6 (4,6)	0,348
Объём простаты по МРТ, см <sup>3</sup> , медиана (IQR)   Prostate MRI-volume, cm <sup>3</sup> , median (IQR)	40,0 (28,0)	41,6 (21,8)	0,810
Наличие очага по МРТ, % (n)   MRI lesion, % (n)	82,1% (55)	84,2% (32)	0,782
PIRADS очага, % (n)   PIRADS lesion, % (n)			
III	20,0% (8)	9,5% (2)	
IV	45,0% (18)	42,9% (9)	0,474
V	35,0% (14)	47,6% (10)	
Наличие очага по ПРИ, % (n)   DRE lesion, % (n)	15,9% (11)	21,6% (8)	0,467
Общее число биоптатов, медиана (IQR)   Total biopsies, median (IQR)	14,0 (3,0)	12,0 (2,0)	0,030
Положительные биоптаты, медиана (IQR)   Positive biopsies, median (IQR)	5,0 (4,0)	5,0 (6,0)	0,954
Клиническая стадия T, % (n)   Clinical stage T, % (n)			
T1c	7,1% (5)	5,6% (2)	
T2a	14,3% (10)	22,2% (8)	
T2b	24,3% (17)	36,1% (13)	0,422
T2c	47,1% (33)	27,8% (10)	
T3b	4,3% (3)	2,8% (1)	
T3a	2,9% (2)	5,6% (2)	

**Примечание.** ИМТ — индекс массы тела; ПСА — простат-специфический антиген; МРТ — магнитно-резонансная томография; PIRADS — система отчётов и данных визуализации простаты | Prostate Imaging Reporting and Data System; ПРИ — пальцевое ректальное исследование

**Note.** BMI — body mass index; PSA — prostate-specific antigen; MRI — magnetic resonance imaging; PIRADS — Prostate Imaging Reporting and Data System; DRE — digital rectal examination

**Таблица 4.** Результаты однофакторного регрессионного анализа возможных предикторов повышения градации опухоли по Gleason после биопсии и радикальной простатэктомии**Table 4.** Univariable logistic regression analyses of possible predictors for Gleason upgrade after biopsy and radical prostatectomy

Параметры   Characteristics	ОШ (95% ДИ)   OR (95% CI)	P
Возраст   Age	1,008 (0,948 – 1,070)	0,794
ИМТ   BMI	1,042 (0,942 – 1,150)	0,423
ПСА общий   Total PSA	0,999 (0,995 – 1,003)	0,674
ПСА свободный   PSA free	1,058 (0,695 – 1,610)	0,794
ПСА свободный/общий   PSA free/total	0,934 (0,845 – 1,030)	0,178
Объём простаты по МРТ   Prostate MRI-volume	0,994 (0,976 – 1,010)	0,524
Наличие очага по МРТ   MRI lesion	1,164 (0,398 – 3,400)	0,782
PIRADS очага   PIRADS lesion	1,608 (0,738 – 3,500)	0,232
Наличие очага по ПРП   DRE lesion	1,455 (0,528 – 4,009)	0,469
Общее число биоптатов   Total biopsies	0,816 (0,680 – 0,978)	0,028
Положительные биоптаты   Positive biopsies	0,999 (0,886 – 1,130)	0,992
Клиническая стадия T   Clinical stage T	0,857 (0,596 – 1,230)	0,407

**Примечание.** ИМТ — индекс массы тела; ПСА — простат-специфический антиген; МРТ — магнитно-резонансная томография; PIRADS — система отчётов и данных визуализации простаты | Prostate Imaging Reporting and Data System; ПРП — пальцевое ректальное исследование

**Note.** BMI — body mass index; PSA — prostate-specific antigen; MRI — magnetic resonance imaging; PIRADS — Prostate Imaging Reporting and Data System; DRE — digital rectal examination

количество биоптатов оказалось ассоциировано с повышением градации опухоли по Gleason после радикальной простатэктомии (ОШ = 0,816; 95% ДИ = 0,680 – 0,978). Так, при увеличении количества биоптатов на каждую единицу шанс повышения градации опухоли по Gleason снижается на 18,4%.

### Обсуждение

Многие исследователи указывали на низкую согласованность результатов градации опухоли по Gleason между системной биопсией простаты и радикальной простатэктомией [7, 8]. Крупнейшей работой, посвящённой согласованности результатов биопсии и радикальной простатэктомии при раке простаты, стал метаанализ M.S. Cohen et al., опубликованный в 2008 году и включающий почти 15 тысяч человек [6]. Согласно данным метаанализа среди пациентов с раком простаты с суммой баллов по Gleason 6 при биопсии простаты 38% случаев после радикальной операции связаны с повышением градации, в то время как с суммой баллов 7 при биопсии — только 13% повышений и 17% понижений градации. Согласованность результатов составляет 62 и 70% соответственно. Также в работе отдельно оценивали согласованность результатов для опухолей с Gleason 8 и выше. Оказалось, что только у 50% подтверждается полученный по результатам биопсии результат, в то время как у 50% градация снижается. В рамках

этого метаанализа исследователи представили и собственные результаты по данному вопросу, где распределение получилось подобным: результаты совпали у 54% пациентов с Gleason 6 баллов, у 70% пациентов — с Gleason 7 баллов и у 60% пациентов — с Gleason > 8 баллов. Согласованность результатов биопсии и радикальной простатэктомии была признана низкой (значение Cohen kappa = 0,37) [6].

Полученные M.S. Cohen et al. (2008) данные подтверждались и позднее. Так, согласно Ö.O. Yıldızlı et al. (2021), согласованность результатов пункционной биопсии и радикальной простатэктомии при раке простаты составила 55%, в то время как у 36% отмечалось повышение градации по Gleason [9]. Расчётный коэффициент Cohen kappa составил 0,34, указывая тем самым на слабую ассоциацию [9], что практически соответствовало данным крупнейшего метаанализа. В настоящем исследовании значение Cohen kappa составило 0,351, а результаты биопсии простаты и радикальной простатэктомии совпали у 54,7% пациентов, подтверждая тем самым полученные зарубежными специалистами данные.

Большинство исследований, посвящённых изучению согласованности результатов биопсии простаты и радикальной простатэктомии, были основаны на проведении системной трансректальной биопсии под УЗ-контролем. При этом высказывались предположения о необходимости приме-

нения более прецизионных методик, таких как биопсия под контролем МРТ или комбинированная биопсия под контролем МРТ-УЗИ Fusion технологии [10, 11]. В попытке достичь большей точности при сопоставлении результатов биопсии и радикальной простатэктомии S. Wu et al. (2023) выполнили сравнение согласованности результатов не только для стандартной биопсии под УЗ-контролем, но и для таргетной биопсии, выполненной под контролем МРТ-УЗИ Fusion технологии [12]. Оказалось, что для трансректальной системной биопсии, выполненной под УЗ-контролем, согласованность результатов оказалась равной 51,4% с повышением градации у 36,2% пациентов (Cohen kappa 0,342). В то время как для трансректальной биопсии, выполненной под контролем МРТ-УЗИ Fusion технологии, повышение градации опухоли у Gleason наблюдалось только у 22,9% пациентов (Cohen kappa 0,396), что показывает возможность улучшения согласованности на фоне изменения методики проведения биопсии простаты [12]. В настоящем исследовании мы не разделяли пациентов в зависимости от типа выполняемой биопсии, однако количество взятых биоптатов косвенно указывает на тот или иной тип биопсии. Так, большее количество точек чаще всего соответствовало таргетной биопсии, выполненной под контролем МРТ-УЗИ Fusion технологии, в то время как меньшее — системной, а в некоторых случаях — даже секстантной. Именно показатель количества точек в настоящей работе оказался единственным предиктором повышения градации опухоли по Gleason, показывая, что чем больше точек взято, тем меньше расхождений окажется после выполнения радикальной операции.

Результаты настоящей работы совпадали с данными, полученными в ходе проспективного национального исследования, проведённого в Бельгии в период с 2009 по 2016 год и включившего 8021 пациента [13]. У 27,3% пациентов наблюдалось повышение градации рака простаты по Gleason, в то время как в настоящем исследовании данный показатель составил 29,5% (Cohen kappa составил 0,44, указывая на среднюю согласованность результатов). Независимым предиктором повышения градации опухоли по Gleason, помимо возраста, уровня ПСА, клинической стадии T и количества положительных биоптатов, было признано

общее количество взятых биоптатов, причём чем меньше биоптатов было получено, тем выше вероятность несоответствия результатов [13]. В настоящем исследовании клиничко-лабораторные и инструментальные данные не оказали значимого влияния на повышение градации рака простаты, в то время как единственным предиктором было общее количество биоптатов, отражая тем самым качество выполнения биопсии, что частично согласуется с результатами бельгийской работы.

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества урологов 2023 года, выполнение секстантной биопсии с взятием 6 биоптатов (по 3 из каждой доли) не является приемлемой методикой, в то время как минимальным является взятие 4 столбиков из каждой доли [4]. Тем не менее согласно нашим данным для обеспечения максимальной согласованности результатов требуется как можно больше биоптатов — по данным ROC-анализа, более 9. В исследовании бельгийских коллег согласованность результатов значимо не различалась только между группами пациентов с количеством биоптатов 10 – 12 и более 12, указывая тем самым на необходимость взятия 10 и более биоптатов, однако увеличение их количества также увеличивает точность дальнейшего стадирования [13].

Работы, посвящённые предикторам повышения градации опухоли простаты после радикальной простатэктомии, представлены в меньшей степени. Одна из последних работ в этом направлении была опубликована в октябре 2023 года G. Wang et al., где с помощью Bayesian network была предложена прогностическая модель повышения градации рака простаты по Gleason после радикальной простатэктомии [14]. Повышение градации наблюдали у 30,89% пациентов (110 человек), а значимыми предикторами оказались поражение лимфатических узлов, число положительных биоптатов по результатам биопсии, стадия по ISUP и MP-классификация очагов в простате по PIRADS [14]. В настоящем исследовании число положительных биоптатов не оказало влияния на шанс повышения градации опухоли, в то время как единственным значимым предиктором было количество биоптатов: чем выше общее число последних, тем выше шанс согласованности результатов с полученными при радикальной

простатэктомии данными.

В исследовании A. Zheng et al. (2023) было показано прогностическое значение ПЭТ-КТ с 18F-ПСМА в оценке увеличения градации опухоли после радикальной простатэктомии, выявляемой, по данным авторов, у 26,97% пациентов [5]. Помимо уровня захвата 18F-ПСМА опухолью, независимыми предикторами повышения градации оказались меньший объем простаты, а также классификация рака простаты по ISUP (1-я группа при сравнении с 4-й). При этом ни плотность, ни значение общего ПСА, ни количество положительных биоптатов по результатам биопсии не оказывали влияния на изучаемый исход. В настоящем исследовании мы не изучали параметры ПЭТ-КТ, однако значения ПСА (общий, соотношение и плотность), как и в предыдущей работе, влияния на изменение градации не оказало. Наибольший процент согласованности, по данным A. Zheng et al. (2023), выявлен для опухолей 3 + 4 = 7 по Gleason (75,86%), в то время как наименьший — для опухолей 3 + 3 = 6 по Gleason (22,2%) [5]. В настоящем исследовании распределение оказалось похожим: наибольший процент согласованности, так же как и в работе A. Zheng et al. (2023), был характерен для опухолей 3 + 4 = 7 по Gleason (63,6%), в то время как наименьший — для опухолей 3 + 3 = 6 (52,0%), исключая из внимания подгруппы с небольшим количеством пациентов (менее 10).

В отличие от вышеописанных работ метаанализ, опубликованный в 2020 году, показал, что уровень общего ПСА ассоциирован с повышением градации рака простаты по Gleason [15], что подтверждало также и исследование 2022 года, выполненное на китайской когорте пациентов [16]. Было установлено, что общий ПСА, плотность ПСА и классификация очагов в простате по PIRADS являются факторами риска повышения градации, как и группа ISUP1 (Gleason 3 + 3 = 6 баллов) по сравнению с группой ISUP2 (Gleason 3 + 4 = 7 баллов): в первом случае изменение произошло у 76% пациентов, в то время как во втором — у 54% [16]. Похожие данные были получены H. Kim et al. (2021), где предикторами повышения градации рака простаты по Gleason оказался индекс здоровья простаты и классификация очагов в простате по PIRADS [17]. В нашем исследовании, как было сказано выше, напротив, показатели

ПСА и МРТ не оказывали значимого влияния на согласованность результатов биопсии и радикальной простатэктомии.

Данное исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, это ретроспективный опыт одного центра и небольшое количество наблюдений. Во-вторых, биопсию простаты не у всех пациентов выполняли в пределах нашего центра, что, несмотря на систематический пересмотр гистологического материала, могло повлиять на результаты, учитывая особенности выполнения биопсии простаты (особенно визуализацию и качество гистологического материала) в каждом конкретном учреждении. С другой стороны, второе ограничение позволило включить в работу пациентов с различным количеством биоптатов, в то время как в нашем учреждении количество биоптатов в каждом случае не меньше 12. Данные ограничения необходимо учитывать при интерпретации полученных нами данных и их дальнейшем применении в клинической практике.

### Заключение

Согласованность градации рака простаты по Gleason после биопсии простаты и радикальной простатэктомии остаётся низкой и составляет 54,7%, в то время как у 29,5% наблюдается повышение, а у 15,8% — понижение после выполнения радикальной операции. Рассматриваемых в литературе предикторов, способных предсказать вероятность изменения градации опухоли по Gleason, достаточно много, и далеко не все являются доступными в рутинной практике. Тем не менее ряд зарубежных работ подтверждает, что достаточно важным предиктором является количество взятых биоптатов, что было показано и в рамках настоящей работы. Оказалось, что чем больше столбиков ткани изучается в процессе первичной морфологической верификации, тем меньше вероятность изменения градации опухоли после радикального лечения, что тем самым способно снизить число радикальных оперативных вмешательств, однозначно определяя пациентов в ту или иную группу онкологического риска. Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о необходимости повышения качества выполняемой биопсии простаты, призывая специалистов переходить от выполнения секстантной биопсии к систематической и таргетной.

Список литературы | References

1. Haeuser L, Tully KH, Reichert A, Berg S, Moritz R, Roghmann F, Noldus J, Palisaar RJ. Functional outcome after radical prostatectomy in 1313 patients: A single-center study. *Prostate*. 2023;83(13):1290-1297. DOI: 10.1002/pros.24591
2. Thankapannair V, Keates A, Barrett T, Gnanapragasam VJ. Prospective Implementation and Early Outcomes of a Risk-stratified Prostate Cancer Active Surveillance Follow-up Protocol. *Eur Urol Open Sci*. 2023;49:15-22. DOI: 10.1016/j.euros.2022.12.013
3. EAU Guidelines. Prostate cancer. *Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, 2023*.
4. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. 2021. Klinicheskie rekomendatsii. *Rak predstatel'noi zhelezy*. 2021. (In Russian).
5. Zheng A, Wang Z, Luo L, Chang R, Gao J, Wang B, Duan X. The prognostic value of 18F-PSMA-1007 PET/CT in predicting pathological upgrading of newly diagnosed prostate cancer from systematic biopsy to radical prostatectomy. *Front Oncol*. 2023;13:1169189. DOI: 10.3389/fonc.2023.1169189
6. Cohen MS, Hanley RS, Kurteva T, Ruthazer R, Silverman ML, Sorcini A, Hamawy K, Roth RA, Tuerk I, Libertino JA. Comparing the Gleason prostate biopsy and Gleason prostatectomy grading system: the Lahey Clinic Medical Center experience and an international meta-analysis. *Eur Urol*. 2008;54(2):371-381. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.03.049
7. Tomioka M, Saigo C, Kawashima K, Suzui N, Miyazaki T, Takeuchi S, Kawase M, Kawase K, Kato D, Takai M, Iinuma K, Nakane K, Takeuchi T, Koie T. Clinical Predictors of Grade Group Upgrading for Radical Prostatectomy Specimens Compared to Those of Preoperative Needle Biopsy Specimens. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2760. DOI: 10.3390/diagnostics12112760
8. Ariaifar A, Rezaeian A, Zare A, Zeighami S, Hosseini SH, Nikbakht HA, Narouie B. Concordance between Gleason score of prostate biopsies and radical prostatectomy specimens and its predictive factors. *Urologia*. 2023;90(2):236-243. DOI: 10.1177/03915603221118457
9. Yıldızlı ÖO, Üntan İ, Demirci D. What is the consistency between the results of needle biopsy and prostatectomy specimen pathology results? A pilot study. *Turk J Med Sci*. 2021;51(3):1360-1364. DOI: 10.3906/sag-2009-73
10. Goel S, Shoag JE, Gross MD, Al Hussein Al Awamlh B, Robinson B, Khani F, Baltich Nelson B, Margolis DJ, Hu JC. Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology in the Era of Targeted Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(1):10-20. DOI: 10.1016/j.euo.2019.08.001
11. Aslan G, Çelik S, Sözen S, Akdoğan B, İzol V, Yücel Bilen C, Sahin B, Türkeri L; Members of Urooncology Association. Comparison of TRUS and combined MRI-targeted plus systematic prostate biopsy for the concordance between biopsy and radical prostatectomy pathology. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3):e13797. DOI: 10.1111/ijcp.13797
12. Wu S, Feldman AS, Kim MM, Lin SX, Cornejo KM, Harisinghani MG, Dahl DM, Wu CL. Gleason Grade Group Concordance between Systematic Template Combining Magnetic Resonance Imaging Fusion Targeted Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens: A Comparison of Transperineal and Transrectal Approaches. *Urology*. 2023;175:151-156. DOI: 10.1016/j.urology.2023.02.001
13. Soenen C, Dekuyper P, De Coster G, Van Damme N, Van Eycken E, Quackels T, Roumeguère T, Van Cleynenbreugel B, Joniau S, Ameye F; Be-RALP registry. Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Scores: Evaluation of Determinants in a Large-Scale Study of Patients Undergoing RARP in Belgium. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(4):2605-2612. DOI: 10.1007/s12253-020-00860-w
14. Wang G, Wang X, Du H, Wang Y, Sun L, Zhang M, Li S, Jia Y, Yang X. Prediction model of gleason score upgrading after radical prostatectomy based on a bayesian network. *BMC Urol*. 2023;23(1):159. DOI: 10.1186/s12894-023-01330-6
15. Wang X, Zhang Y, Ji Z, Yang P, Tian Y. Men with High Prostate Specific Antigen Have Higher Risk of Gleason Upgrading after Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urol J*. 2020;18(5):477-484. DOI: 10.22037/uj.v16i7.6127
16. Li X, Wang ZX, Zhu YP, Wang J, Yin YS, Zeng XY. Clinicopathological factors associated with pathological upgrading from biopsy to prostatectomy in patients with ISUP grade group  $\leq 2$  prostate cancer. *Asian J Androl*. 2022;24(5):487-493. DOI: 10.4103/aja2021108
17. Kim H, Jung G, Kim JH, Byun SS, Hong SK. Role of prostate health index to predict Gleason score upgrading and high-risk prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Sci Rep*. 2021;11(1):17447. DOI: 10.1038/s41598-021-96993-2

Сведения об авторах | Information about the authors

**Ольга Юрьевна Нестерова** — канд. мед. наук | **Olga Yu. Nesterova** — Cand. Sc. (Med)  
<https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>; [oy.nesterova@gmail.com](mailto:oy.nesterova@gmail.com)

**Варенцов Михаил Григорьевич** | **Michael G. Varentsov**  
<https://orcid.org/0009-0000-8649-6681>; [miha78st@gmail.com](mailto:miha78st@gmail.com)

**Олейникова Нина Александровна** — канд. мед. наук | **Nina A. Oleynikova** — Cand. Sc. (Med)  
<https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>; [ale\\_x\\_05@mail.ru](mailto:ale_x_05@mail.ru)

**Андрей Алексеевич Стригунов** | **Andrey A. Strigunov**  
<https://orcid.org/0000-0003-4518-634X>; [an-strigunov@yandex.ru](mailto:an-strigunov@yandex.ru)

**Жестков Иван Алексеевич** | **Ivan A. Zhestkov**  
<https://orcid.org/0000-0002-3992-7319>; [zhestkovvanya@yandex.ru](mailto:zhestkovvanya@yandex.ru)

**Охоботов Дмитрий Александрович** — д-р. мед. наук | **Dmitry A. Okhobotov** — Dr.Sc.(Med)  
<https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>; [14072003m@mail.ru](mailto:14072003m@mail.ru)

**Камалов Давид Михайлович** — канд. мед. наук | **David M. Kamalov** — Cand. Sc. (Med)  
<https://orcid.org/0009-0003-3069-7128>; [davidffm@mail.ru](mailto:davidffm@mail.ru)

**Николай Иванович Сорокин** — д-р. мед. наук | **Nikolay I. Sorokin** — Dr.Sc.(Med)  
<https://orcid.org/0000-0001-9466-7567>; [nisorokin@mail.ru](mailto:nisorokin@mail.ru)

**Армаис Альбертович Камалов** — д-р. мед. наук, профессор, академик РАН | **Armais A. Kamalov** — Dr.Sc.(Med), Full Prof., Acad. of the RAS  
<https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>; [armais.kamalov@rambler.ru](mailto:armais.kamalov@rambler.ru)



## Сравнение результатов активного хирургического лечения и серийного стентирования при мочекаменной болезни у беременных

© Павел Ю. Низин<sup>1</sup>, Роман А. Перов<sup>1,3</sup>, Александр А. Неменов<sup>1,3</sup>,  
Сергей В. Котов<sup>1,2</sup>

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

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

<sup>3</sup> Городская клиническая больница им. С. С. Юдина [Москва, Россия]

### Аннотация

**Введение.** Возникновение почечной колики на фоне беременности является одной из самых частых причин появления болей в поясничной области. На сегодняшний день при конкременте почки или мочеточника общепринятой тактикой является проведение серийного дренирования мочевыводящих путей при помощи внутреннего мочеточникового стента с заменой дренажа до родоразрешения с последующим выполнением оперативного вмешательства, направленного на удаление камня в послеродовом периоде.

**Цель исследования.** Изучить эффективность и безопасность уретероскопических вмешательств в лечении мочекаменной болезни у беременных в сравнении с методикой серийного дренирования верхних мочевыводящих путей в период гестации с последующим оперативным лечением уролитиаза через 4 недели после родоразрешения.

**Материалы и методы.** В исследуемую группу были включены 119 пациенток с подтвержденным инструментальными методами диагнозом МКБ со сроком гестации до 27-й недели включительно. Были сформированы две группы, исходя из подхода к лечению уролитиаза: группа 1 — 59 (49,6%) пациенток, которым было выполнено оперативное лечение, направленное на удаление конкремента; группа 2 — 60 (50,4%) пациенток, которым выполнялась замена внутреннего мочеточникового стента каждые 4 недели до родоразрешения и последующая уретероскопия, возраст, индекс массы тела, количество беременностей во всех группах не различались.

**Результаты.** Частота полного удаления камня в группах 1 и 2 составила 96,6 и 96,7% соответственно. Медиана суммы времени, затраченного на лечение МКБ, в группах 1 и 2 составила 60 [45; 72] и 97 [54; 105] минут соответственно ( $p = 0,002$ ). Миграция мочеточникового стента в группе 2 отмечалась в 13,3% наблюдений ( $p = 0,05$ ). Среди пациенток группы 1, которым было выполнено уретероскопическое вмешательство, направленное на удаление камня, частота встречаемости дислокации внутреннего дренажа была 3,4%. Инкрустация мочеточникового стента в группах 1 и 2 наблюдалась среди 2 (3,4%) и 17 (28,3%) пациенток соответственно ( $p < 0,001$ ). Койко-день (медиана времени (в сутках), проведенного в стационаре для замены дренажа, и время оперативного лечения МКБ) в группах 1 и 2 составил 4 и 8 суток соответственно ( $p < 0,05$ ). Частота естественных (самопроизвольных) родов в группах 1 и 2 составила 81,35% и 55,0% соответственно ( $p = 0,002$ ).

**Заключение.** Мочекаменная болезнь среди беременных — это сложное многофакторное заболевание, оказывающее влияние не только на здоровье матери, но и на состояние развивающегося плода. Возможно выполнение оперативного лечения МКБ у пациенток в период первого и второго триместров гестации с высокой эффективностью, низкой частотой осложнений, что улучшает качество жизни.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь; беременность; оперативное лечение

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Протокол № 203 от 21 декабря 2020 года). **Информированное согласие.** Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

**Вклад авторов:** П.Ю. Низин — обзор публикаций, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, написание статьи; Р.А. Перов — анализ данных, критический обзор, научное редактирование; А.А. Неменов — анализ данных, написание статьи; С.В. Котов — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Роман Александрович Перов; dr.perov@rambler.ru

**Поступила в редакцию:** 25.04.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

**Для цитирования:** Низин П.Ю., Перов Р.А., Неменов А.А., Котов С.В. Сравнение результатов активного хирургического лечения и серийного стентирования при мочекаменной болезни у беременных. *Вестник урологии*. 2024;12(4):67-74. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-67-74.

## Comparison of the results of active surgical treatment and serial stenting for urolithiasis in pregnant women

© Pavel Yu. Nizin<sup>1</sup>, Roman A. Perov<sup>1,3</sup>, Alexander A. Nemenov<sup>1,3</sup>, Sergey V. Kotov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University [Moscow, Russian Federation]

<sup>2</sup> Pirogov City Clinical Hospital No. 1 [Moscow, Russian Federation]

<sup>3</sup> Yudin City Clinical Hospital [Moscow, Russian Federation]

### Abstract

**Introduction.** Renal colic during pregnancy is a common cause of pain in the lower back. Currently, with a diagnosed kidney or ureter stone, the standard treatment is serial drainage of the urine tract using an internal ureter stent, with replacement of the drainage before delivery, followed by surgery to remove the stone after delivery.

**Objective.** To study the effectiveness and safety of ureteroscopic interventions in the treatment of urolithiasis in pregnant women in comparison with the method of serial drainage of the upper urinary tract during gestation followed by surgical treatment of urolithiasis 4 weeks after delivery.

**Materials & methods.** The study group consisted of 119 patients with a confirmed diagnosis of urolithiasis using instrumental diagnostic methods and a gestational age up to and including the 27th week. Two groups were formed based on treatment approaches for urolithiasis: group 1 included 59 patients (49.6%) who underwent surgical removal of the stone; group 2 included 60 patients (50.4%) who underwent internal ureteral stent replacement every 4 – 6 weeks prior to delivery and subsequent ureteroscopy. There were no significant differences in age, body mass index, or number of pregnancies between the two groups.

**Results.** The frequency of complete stone removal in groups 1 and 2 was 96.6 and 96.7%, respectively. The median amount of time spent on urolithiasis treatment in groups 1 and 2 was 60 [45; 72] and 97 [54; 105] minutes, respectively ( $p = 0.002$ ). Migration of the ureteral stent in group 2 was observed in 13.3% of cases ( $p = 0.05$ ). Among group 1 patients who underwent ureteroscopic intervention aimed at stone removal, the incidence of internal drainage dislocation was 3.4%. Encrustation of the ureteral stent in groups 1 and 2 was observed among 2 (3.4%) and 17 (28.3%) patients, respectively ( $p < 0.001$ ). The bed-day (median time in days spent in hospital for drainage replacement and time of surgical treatment of urolithiasis) in groups 1 and 2 was four and eight days, respectively ( $p < 0.05$ ). The frequency of natural childbirth in groups 1 and 2 was 81.35% and 55.0%, respectively ( $p = 0.002$ ).

**Conclusion.** Urolithiasis among pregnant women is a complex multifactorial disease that affects not only the health of the mother, but also the condition of the developing foetus. It is possible to perform surgical treatment with high efficiency and low complication rate, which improves the quality of life.

**Keywords:** urolithiasis; pregnant; surgical treatment

**Financing:** The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical statement.** The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of Pirogov Russian National Research Medical University (Protocol No. 203 of December 21, 2020). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

**Authors' contribution:** P.Yu. Nizin — literature review, drafting the manuscript, data acquisition, data analysis, statistical data processing; R.A. Perov — critical review, scientific editing, drafting the manuscript; A.A. Nemenov — drafting the manuscript, data analysis; S.V. Kotov — research concept, research design development, data analysis, scientific guidance.

✉ **Corresponding author:** Roman A. Perov; dr.perov@rambler.ru

**Received:** 04/25/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

**For citation:** Nizin P.Yu., Perov R.A., Nemenov A.A., Kotov S.V. Comparison of the results of active surgical treatment and serial stenting for urolithiasis in pregnant women. *Urology Herald*. 2024;12(4):67-74. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-67-74.

### Введение

Возникновение почечной колики является одной из самых частых причин появления болей в поясничной области на фоне беременности [1, 2]. Развитие болевого синдрома может быть связано с увеличением в размере почки, растяжением капсулы почки, компрессией мочеточника увеличенной маткой, гормональным дисбалансом, приводящим к расширению мо-

четочника [3 – 5].

Также причиной болевого синдрома может быть почечная колика, обусловленная нарушением уродинамики из-за конкремента, мигрировавшего в мочеточник и вызвавшего обструкцию [6, 7]. На сегодняшний день при конкременте почки или мочеточника общепринятой тактикой является проведение серийного дренирования мочевыводящих путей при помощи

внутреннего мочеточникового стента с заменой дренажа до родоразрешения с последующим выполнением оперативного вмешательства, направленного на удаление камня в послеродовом периоде [8 – 10]. Развитие стент-зависимых симптомов приводит не только к снижению качества жизни, но и к неоднократным госпитализациям, инфекционным осложнениям и развитию патологии, связанной с акушерским пособием.

Имеющиеся данные о возможном оперативном лечении мочекаменной болезни (МКБ) вне зависимости от срока гестации внушают оптимизм и веру в то, что в скором времени произойдёт смена парадигм и переход к активному лечению, не дожидаясь родоразрешения [11 – 14].

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность уретероскопических вмешательств в лечении мочекаменной болезни у беременных в сравнении с методикой серийного дренирования верхних мочевыводящих путей в период гестации с последующим оперативным лечением уrolитиаза после родоразрешения.

### Материалы и методы

В исследуемую группу были включены 119 пациенток с подтверждённым инструментальными методами диагностики диагнозом МКБ со сроком гестации до 27-й недели включительно, находящихся на стационарном лечении в период с января 2018 года по январь 2023 года в ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ. Научное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, протокол заседания № 203 от 21 декабря 2020 года.

- Критерии включения: пациентки преимущественно 1-го и 2-го триместров беременности с подтверждённым диагнозом МКБ и расположением конкремента в проекции мочеточника, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

- Критерии невключения: наличие у пациенток врождённых аномалий мочевыводящих путей, развитие пиелонефрита на фоне обструкции мочевыводящих путей.

- Критерии исключения: добровольный отказ пациенток от дальнейшего участия в исследовании, интраоперационное исключение уретеролитиаза при уретероско-

пическом вмешательстве.

Были сформированы две группы исходя из подхода к лечению уrolитиаза: группа 1 — 59 (49,6%) пациенток, которым было выполнено оперативное лечение, направленное на удаление конкремента, и группа 2 — 60 (50,4%) пациенток, которым выполняли замену внутреннего мочеточникового стента каждые 4 недели до родоразрешения и последующее (через 4 недели после родов) уретероскопическое вмешательство.

Эффективность оперативного лечения оценивали по частоте достижения статуса полного удаления камня и по продолжительности оперативного лечения (для группы серийного дренирования верхних мочевых путей — суммарное время, затраченное на замены стентов и само уретероскопическое вмешательство). Контроль полного удаления камня у пациенток 1-й группы осуществлялся выполнением мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства без контрастного усиления. Для пациенток группы 2 удаление конкремента подтверждали контрольным ультразвуковым исследованием в послеоперационном периоде и выполнением мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства без контрастного усиления после родоразрешения.

**Статистический анализ.** Статистическую обработку и анализ данных выполняли на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel 2010 365 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) и пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v.22.0 (SPSS: An IBM Company, IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Информация, полученная в процессе исследования, вносилась в электронную базу данных посредством программы Microsoft Office Excel, разработанную автором, далее применяли метод вариационной статистики. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Shapiro-Wilk (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% дове-

рительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные представляли с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3].

### Результаты

Возраст, индекс массы тела, количество беременностей во всех группах не различались. Медиана возраста пациенток в группах составила 26 лет, медиана срока гестации в группе 1 составила 23 недели, в группе 2 — 20 недель. Настоящая беременность преимущественно была первой. Расположение конкремента наблюдалось преимущественно справа. Подробные сравнительные характеристики групп представлены в таблицах 1 и 2.

Частота полного удаления камня в группах 1 и 2 составила 96,6 и 96,7% соответственно. Среди пациенток группы 1 достоверно подтвердить факт самостоятельного отхождения конкремента на фоне внутреннего мочеточникового стента не удалось. Медиана суммы операционного времени, затраченного на лечение МКБ в группах 1 и 2, составила 60 [45; 72] и 97 [54; 105]

минут соответственно ( $p = 0,002$ ).

Были выделены следующие виды осложнений: миграция внутреннего мочеточникового стента, инкрустация проксимального и дистального завитков стента, рефлюкс-пиелонефрит.

Миграция мочеточникового стента в группе 2 зафиксирована в 13,3% наблюдений. Среди пациенток группы 1, которым было выполнено уретероскопическое вмешательство, направленное на удаление камня, частота дислокации внутреннего дренажа была в 3,4% наблюдений ( $p = 0,05$ ). Инкрустация мочеточникового стента в группе 1 и 2 наблюдалась среди 2 (3,4%) и 17 (28,3%) пациенток соответственно ( $p < 0,001$ ). Несмотря на частоту выполнения замены стента (каждые 4 недели), риск инкрустации стента оставался на высоком уровне. Частота развития рефлюкс-пиелонефрита в группе пациенток, которым проводили оперативное лечение МКБ до родоразрешения, составила 1,7% по сравнению с группой рутинного стентирования (63,3%).

Средний койко-день (медиана времени (в сутках), проведённого в стационаре для

**Таблица 1.** Характеристики пациенток двух групп, включая срок гестации и акушерский анамнез  
**Table 1.** Patient demographics in two groups, including gestational age and obstetric history

Характеристики   Demographics	Группа 1   Group 1 (n = 59)		Группа 2   Group 2 (n = 60)	
	Me [Q1 – Q3]		Me [Q1 – Q3]	
Возраст, лет   Age, years	26 [25 – 27]		26 [23 – 30]	
Срок гестации, в неделях   Gestation period, week	23 [22 – 25]		20 [15 – 24]	
Беременность (по счёту)   Pregnancy (quantity)	1 [1 – 2]		1 [1 – 2]	
	n	%	n	%
Роды (в анамнезе)   Childbirth (in the anamnesis)	28	47,5	25	41,7
Кесарево сечение (в анамнезе)   C-section (in the anamnesis)	15	25,0	3	5,3

**Таблица 2.** Характеристика пациенток двух групп относительно локализации конкремента  
**Table 2.** Patient demographics in two groups, regarding the stone site

Характеристики   Demographics	Группа 1   Group 1 (n = 59)		Группа 2   Group 2 (n = 60)	
	n	%	n	%
Сторона поражения   The side of defeat				
справа   right	49	83,1	47	78,3
слева   left	9	15,3	11	18,3
справа и слева   both side	1	1,7	2	3,3
Локализация конкремента в мочеточнике   Ureter stone localization in the ureter				
верхняя треть   upper third	8	13,6	28	46,7
средняя треть   middle third	31	52,5	15	25,0
нижняя треть   lower third	20	33,9	17	28,3

замены дренажа, и время оперативного лечения МКБ) в группах 1 и 2 составил 4 и 8 суток соответственно ( $p < 0,05$ ).

Пациентки, кому в период гестации было выполнено удаление конкремента, в 3,57 раза реже подвергались кесареву сечению. Частота естественных (самопроизвольных) родов в группах 1 и 2 составила 81,35 и 55,0% соответственно ( $p = 0,002$ ).

Модель, описывающая влияние тактики лечения МКБ во время беременности на вероятность выполнения кесарева сечения, представлена следующей формулой:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

где:

$P$  — вероятность выполнения кесарева сечения;

$e \approx 2,97$  (экспонента);

$Z = -0,201 - 1,273 \times X$  ( $X = 0$  — серийное стентирование,  $1$  — активное эндоскопическое лечение).

### Обсуждение

Рутинное стентирование верхних мочевыводящих путей в связи с уролитиазом у беременных и заменой дренажей в период гестации не является методикой лечения МКБ. Выполнение уретероскопических вмешательств в послеродовом периоде позволяет добиться статуса полного удаления камня в 96,7%. Несмотря на то, что данный показатель сопоставим с группой активного удаления камня во время беременности, выполнение оперативного лечения в отсроченный период снижает качество жизни и требует неоднократных госпитализаций. В исследовании Н. Salehi-Pourmehr et al. (2023), посвященном оперативному лечению уролитиаза в период гестации, частота полного удаления камня составила 95%, что сопоставимо с результатами настоящего исследования [15].

Обращают внимание различие в количестве госпитализаций в двух группах. Срок 4 недели был обусловлен риском инкрустаций мочеточниковых стентов. Получена прямая корреляция в отношении числа госпитализаций: при установке стента на раннем сроке гестации частота последующих госпитализаций до оперативного лечения МКБ была выше.

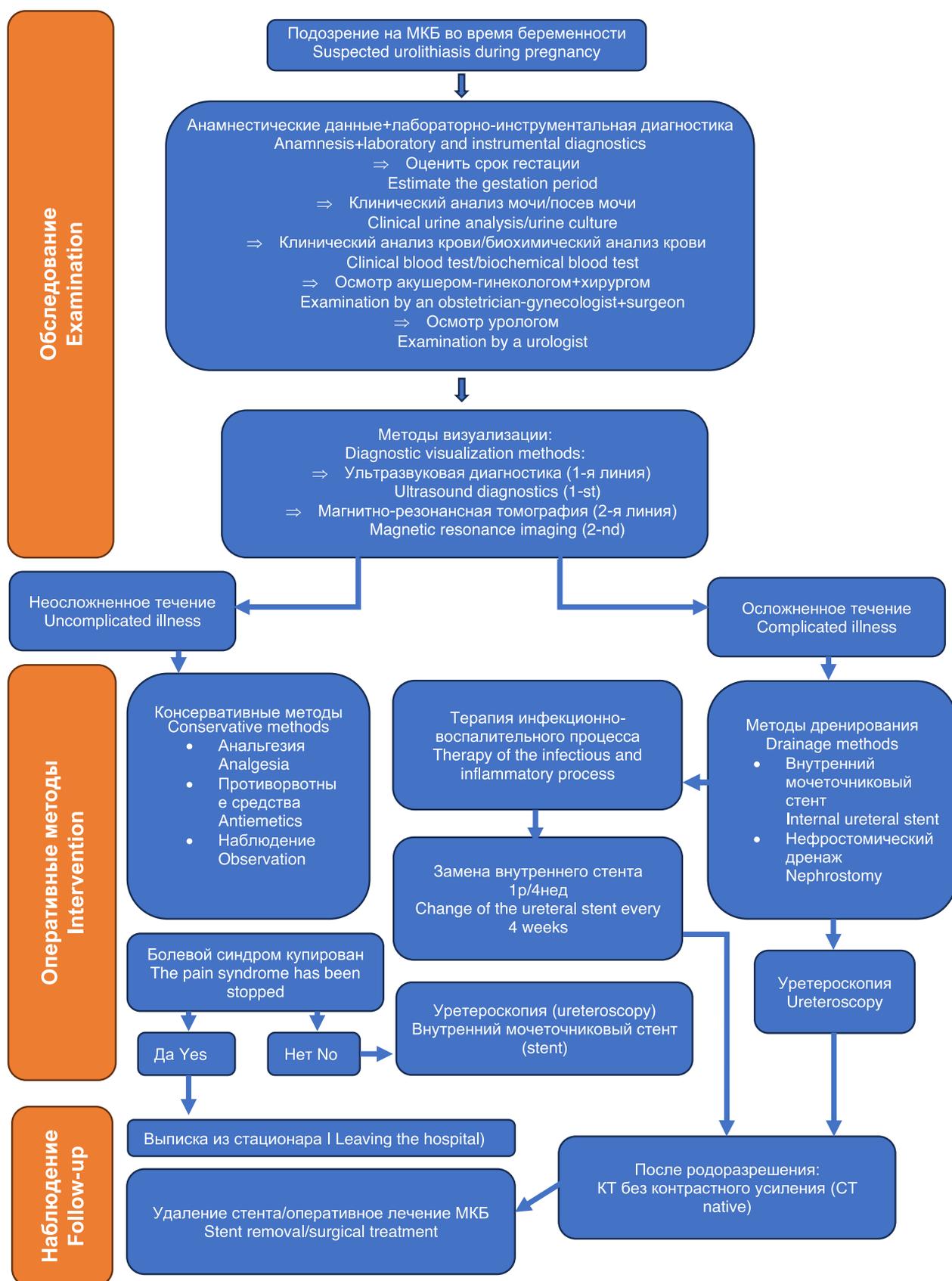
Одновременно с этим в результате дальнейшего анализа оценки данных было

обнаружено, что на успех полного удаления камня размер конкремента не влияет ( $p = 0,295$ ).

При оценке безопасности изложенных в ходе исследования методов лечения были выявлены следующие осложнения. Миграция внутреннего мочеточникового стента в группе 1 была отмечена в 2 случаях (3,4%), в группе 2 — у 8 (13,3%) пациенток. Таким образом, миграция внутреннего мочеточникового стента происходила чаще в группе серийного стентирования ( $p = 0,05$ ). Подобные различия в группах могут быть обусловлены особенностью контроля положения завитков мочеточникового стента. Интраоперационный контроль заключался в ультразвуковой оценке положения проксимального и дистального завитков.

В группе 1 было выявлено 2 (3,4%) случая инкрустации внутреннего мочеточникового стента. В группе 2 данное осложнение было зафиксировано у 17 (28,3%) пациенток. В связи с увеличенной экскрецией кальция, фосфатов, повышения pH мочи создаются благоприятные условия для формирования кальций-фосфатных камней в верхних мочевыводящих путях, что, вероятнее всего, и приводят к инкрустации, так как внутренний мочеточниковый стент является субстратом для отложения кальций-фосфатных солей. Инкрустация мочеточникового стента неизбежно приводит к нарушению его функционирования и требует «внеочередную» замену. Схожие осложнения были описаны в систематическом обзоре и метаанализе Н. Salehi-Pourmehr et al. [15]. Изучалась установка стента ( $n = 29$  исследований), пневматическая ( $n = 12$ ), лазерная ( $n = 9$ ) литотрипсии и удаление камней с помощью корзинок или щипцов ( $n = 11$ ). В исследованиях сообщалось, что частота полного избавления от камня в среднем составила 95,4%, о нежелательных явлениях сообщалось менее чем у 10% беременных женщин. Было зарегистрировано 234 неблагоприятных события: инкрустация стента, СНМП и миграция стента.

При оценке частоты рефлюкс-пиелонефрита в группе серийного стентирования он был выявлен у 38 (63,3%) пациенток. В группе активного оперативного лечения рефлюкс-пиелонефрит был зафиксирован у одной пациентки, что составило 1,7%. Среди пациенток группы 2 вне зависимости от соблюдения рекомендаций по режиму мик-



**Рисунок.** Схема алгоритма выбора тактики лечения мочекаменной болезни у беременных пациенток

**Figure.** The algorithm of tactical choice for treatment of urolithiasis in pregnant patients

ций наличие внутреннего дренажа более чем в половине случаев сопровождалось рефлюкс-пиелонефритом. Описанные явления объясняются тем, что при увеличении времени нахождения внутреннего мочеточникового стента в верхних мочевыводящих путях увеличивается вероятность возникновения пузырно-мочеточникового рефлюкса. Указанный процесс может стать инициирующим фактором в патогенезе рефлюкс-пиелонефрита у беременной пациентки.

У пациенток с длительным нахождением стента в верхних мочевыводящих путях статистически увеличиваются риски родоразрешения путём кесарева сечения при отсутствии противопоказаний к естественному родоразрешению.

С целью сравнения сроков госпитализации в двух исследуемых группах проводилась оценка суммарного числа койко-дней. Среди пациенток группы 1 ни одной не потребовалась повторная установка внутреннего стента после оперативного лечения эпизода МКБ. Среди пациенток группы 2 рутинная замена дренажа 1 раз в 4 недели требовала также минимального срока пребывания в стационаре. Количе-

ство проведённых дней в стационаре было связано с тем, что пациенткам выполняли ультразвуковой контроль, клинико-лабораторный мониторинг, а также консультации смежных специалистов, включая врача — акушера-гинеколога (до и после оперативного вмешательства в объёме замены дренажа). В связи с полученными данными предложена схема алгоритма выбора тактики лечения мочекаменной болезни у беременных пациенток (рис.).

### Заключение

Мочекаменная болезнь у беременных пациенток — это сложное многофакторное заболевание, оказывающее влияние не только на здоровье матери, но и на состояние развивающегося плода. Уретероскопия в первом и втором триместрах высокоэффективна, безопасна, имеет меньшую частоту стент-ассоциированных осложнений, таких как миграция внутреннего мочеточникового стента, рефлюкс-пиелонефрит. При выполнении оперативного лечения МКБ у беременных пациенток удаётся достичь сокращения койко-дней и улучшить качество жизни.

### Список литературы | References

1. Локшин К.Л. Дренирование верхних мочевых путей при остром пиелонефрите у беременных: Зачем? Кому? Как долго? *Вестник урологии*. 2019;7(3):35-40.  
Lokshin K.L. Upper urinary tract draining in acute gestational pyelonephritis: What for? When? For how long? *Urology Herald*. 2019;7(3):35-40. (In Russian).  
DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-3-35-40
2. Juliebø-Jones P, Beisland C, Gjengstø P, Maheswaran R, Ulvik Ø. Ureterscopy during pregnancy under local anesthesia and light sedation: Technique and video. *Curr Urol*. 2023;17(3):219-220.  
DOI: 10.1097/CU9.000000000000180
3. Juliebø-Jones P, Somani BK, Baug S, Beisland C, Ulvik Ø. Management of Kidney Stone Disease in Pregnancy: A Practical and Evidence-Based Approach. *Curr Urol Rep*. 2022;23(11):263-270.  
DOI: 10.1007/s11934-022-01112-x
4. Morgan K, Rees CD, Shahait M, Craighead C, Connelly ZM, Ahmed ME, Khater N. Urolithiasis in pregnancy: Advances in imaging modalities and evaluation of current trends in endourological approaches. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2022;46(5):259-267. (In English, Spanish)  
DOI: 10.1016/j.acuroe.2022.03.005
5. Drescher M, Blackwell RH, Patel PM, Kuo PC, Turk TMT, Baldea KG. Antepartum nephrolithiasis and the risk of preterm delivery. *Urolithiasis*. 2019;47(5):441-448.  
DOI: 10.1007/s00240-018-1085-3
6. Schönthaler M, Miernik A. Bildgebung bei Urolithiasis [Imaging for urolithiasis]. *Urologie*. 2023;62(11):1144-1152. (In German).  
DOI: 10.1007/s00120-023-02193-3
7. Dean NS, Krambeck AE. Contemporary Use of Computed Tomography (CT) Imaging in Suspected Urolithiasis in Pregnancy. *Curr Urol Rep*. 2023;24(9):443-449.  
DOI: 10.1007/s11934-023-01171-8
8. Jenkins D, Hosier G, Whitehead M, Shellenberger J, McGregor T, Siemens DR. Renal colic imaging practice patterns in Ontario A population-based study. *Can Urol Assoc J*. 2023;17(6):184-189.  
DOI: 10.5489/cuaj.8225
9. Tzelves L, Geraghty RM, Hughes T, Juliebø-Jones P, Somani BK. Innovations in Kidney Stone Removal. *Res Rep Urol*. 2023;15:131-139.  
DOI: 10.2147/RRU.S386844
10. Li JK, Teoh JY, Ng CF. Updates in endourological management of urolithiasis. *Int J Urol*. 2019;26(2):172-183.  
DOI: 10.1111/iju.13885
11. Ishimatsu M, Yoshizato T, Kurokawa Y, Kawakami K, Okura N. A Case of Urinary Extravasation and Urolithiasis During Pregnancy. *Kurume Med J*. 2023;68(1):33-38.  
DOI: 10.2739/kurumemedj.MS681006
12. Панферов А.С., Котов С.В. Сравнительный анализ результатов оперативного лечения пациентов с двусторонним нефролитиазом методом одновременной билатеральной и этапной мини-перкутанной нефролитотомии в положении на спине. *Урология*. 2019;(2):31-35.  
Panferov A.S., Kotov S.V. A comparative analysis of simultaneous bilateral versus staged supine mini-percutaneous nephrolithotomy in patients with bilateral kidney stones. *Urologiya*. 2019;(2):31-35. (In Russian).  
DOI: 10.18565/urology.2019.2.31-35
13. Перов Р.А., Неменов А.А., Низин П.Ю., Соколов Н.М., Котов С.В. Обструктивная уропатия у беременных: результаты лечения в за-

- висимости от этиопатогенетического фактора развития. *Урология*. 2023;(6):58-63.
- Perov R.A., Nemenov A.A., Nizin P.Y., Sokolov N.M., Kotov S.V. Obstructive uropathia in pregnant women: results of treatment depending on the etiopatogenetic factor of development. *Urologija*. 2023;(6):58-63. (In Russian).  
DOI: 10.18565/urology.2023.6.58-63
14. Котов С.В., Перов Р.А., Беломытцев С.В., Пульбере С.А., Низин П.Ю. Лечение обструктивной уропатии у беременных: опыт многопрофильного московского стационара. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2020;13(5):106-112.
- Kotov S.V., Perov R.A., Belomytsev S.V., Pulbere S.A., Nizin P.Yu. Treatment of obstructive uropathy in pregnant women: experience of a multidisciplinary Moscow hospital. *Experimental and Clinical Urology*. 2020;13(5):106-112. (In Russian).  
DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-5-106-112
15. Salehi-Pourmehr H, Tayebi S, DalirAkbari N, Ghabousian A, Tahmasbi F, Rahmati F, Naseri A, Hajebrahimi R, Mehdipour R, Hemmati-Ghavshough M, Mostafaei A, Hajebrahimi S. Management of urolithiasis in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Surg*. 2023;112(2):105-116.  
DOI: 10.1177/14574969221145774

#### Сведения об авторах | Information about the authors

**Сергей Владиславович Котов** — д-р мед. наук, профессор | **Sergey V. Kotov** — Dr.Sc.(Med), Full Prof.  
<https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>; [urokotov@mail.ru](mailto:urokotov@mail.ru)

**Роман Александрович Перов** — канд. мед. наук | **Roman A. Perov** — Cand.Sc.(Med)  
<https://orcid.org/0000-0002-0793-7993>; [dr.perov@rambler.ru](mailto:dr.perov@rambler.ru)

**Александр Александрович Неменов** | **Alexander A. Nemenov**  
<https://orcid.org/0000-0001-7088-5420>; [nemenov.a@mail.ru](mailto:nemenov.a@mail.ru)

**Павел Юрьевич Низин** | **Pavel Yu. Nizin**  
<https://orcid.org/0000-0002-9261-2949>; [nizin.pavel@mail.ru](mailto:nizin.pavel@mail.ru)

УДК 616.62-008.22:616.831

<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2024-12-3-75-81>

## Нарушения мочеиспускания у пациентов с органической патологией головного мозга

© Павел П. Палаткин, Нина Г. Коновалова, Ольга В. Жатько

Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов [Новокузнецк, Россия]

### Аннотация

**Введение.** Актуальность работы определяется большой распространенностью органической патологии головного мозга и негативным влиянием нарушений мочеиспускания на качество жизни пациентов.

**Цель исследования.** Проанализировать нарушения функции нижних мочевыводящих путей у пациентов с органической патологией головного мозга.

**Материалы и методы.** Проанализировано 607 обращений пациентов с тяжелой органической патологией головного мозга (150 — с травматической болезнью головного мозга (ТБГМ), 457 — с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)). Проводили клиническое урологическое обследование. При опросе обращали внимание на наличие патологии мочевыводящих путей на момент осмотра и в анамнезе. Объективно оценивали структурные изменения мочевыводящих путей. Проводили обследование на наличие гиперплазии предстательной железы у мужчин и недостаточности функций мышц тазового дна у женщин. Выраженность спастического синдрома оценивали по шкале Ashworth (Modified Ashworth Scale for Grading Spasticity). Нейроурологическое обследование включало цистометрию с измерением объемов мочевого пузыря и остаточной мочи. Когнитивный статус пациентов оценивали при помощи опросника MMSE (Mini-Mental State Examination). Корреляционный анализ между выраженностью спастического синдрома по шкале Ashworth и нарушениями мочеиспускания проводили методом ранговой корреляции по Spearman.

**Результаты.** Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей имела место у всех пациентов. Сочетание нарушений накопления и опорожнения мочевого пузыря выявлено у 62 мужчин старше 45 лет с гиперплазией простаты (10,2% от общего числа наблюдений). Нарушение функции накопления в анамнезе выявлено у 45 женщин старше 45 лет (7,4% от общего числа наблюдений). Нарушение функции накопления в анамнезе выявлено у 45 женщин старше 45 лет (7,4% от общего числа наблюдений). Уровень спастики у пациентов с ТБГМ был 3 или 4 балла по шкале Ashworth, с ОНМК — от 2 до 4 баллов. Корреляционный анализ между выраженностью спастики и нарушениями мочеиспускания показал умеренную взаимосвязь ( $r = 0,4$ ) у пациентов с ТБГМ и зависимость средней силы ( $r = 0,65$ ) у пациентов с ОНМК.

**Заключение.** Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей сопровождается по жизни пациентов с тяжелой органической патологией головного мозга и требует адекватной коррекции.

**Ключевые слова:** нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей; травматическая болезнь головного мозга; острое нарушение мозгового кровообращения

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, включая конкретные финансовые интересы или принадлежности, относящиеся к предмету или материалам, обсуждаемым в рукописи. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ ННПЦ МСЭ и РИ Минтруда России (Протокол № 8 от 05.11.2018 года). **Информационное согласие.** Все пациенты подписали информационное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

**Вклад авторов:** П.П. Палаткин — обзор литературы, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи, разработка и проведение эксперимента; Н.Г. Коновалова — научное руководство, научное редактирование, концепция исследования, разработка дизайна исследования; О.В. Жатько — статистическая обработка данных.

**Поступила в редакцию:** 01.02.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

✉ **Корреспондирующий автор:** Павел Петрович Палаткин; root@reabil-nk.ru

**Для цитирования:** Палаткин П.П., Коновалова Н.Г., Жатько О.В. Нарушения мочеиспускания у пациентов с органической патологией головного мозга. *Вестник урологии*. 2024;12(4):75-81. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-75-81.

## Urinary disorders in patients diagnosed with organic brain pathology

© Pavel P. Palatkin, Nina G. Konovalova, Oiga V. Zhatko

Novokuznetsk Scientific and Practical Centre for Medical and Social Expert Assessment and Rehabilitation of Disabled Persons [Novokuznetsk, Russian Federation]

### Abstract

**Introduction.** This study is relevant due to the high prevalence of organic brain pathology and the negative influence of urination disorders on the quality of life.

**Objective.** To analyse the impaired function of lower urinary tracts in patients with organic brain pathology.

**Materials & methods.** We analysed 607 patients with severe organic brain pathology (105 had traumatic spinal cord injury (TSCI) and 457 had consequences of acute stroke (AS)). We performed clinical urological examinations. During the survey, attention was paid to the presence of urinary tract pathology at the examining time and anamnesis. Structural changes in the urinary tract were objectively assessed. We objectively assessed structural changes in urinary tracts including prostate adenoma in men, insufficiency of pelvic floor muscles in women and strictures of the urethra or ureters. The degree of the spastic syndrome was assessed with the Ashworth Scale. The neuro-urological examination included cystometry with the measurement of bladder volume and post-void residual urine. The cognitive status of the patients was assessed with the MMSE (Mini-Mental State Examination) questionnaire. The correlation analysis between the degree of spastic syndrome measured with the Ashworth Scale and urination disorders was performed with Spearman rank correlation.

**Results.** All patients had neurogenic dysfunction of the lower urinary tract. A combination of bladder retention and emptying disorders was found in 62 men older than 45yo with benign prostate hyperplasia (10,2% of all cases). An impaired accumulation function in history was found in 45 women older than 45yo (7,4% of all observations). The level of spasticity was 3 or 4 points on the Ashworth Scale in patients with TSCI and 2 to 4 points in those with AS. The analysis of correlations between the degree of spasticity and urination disorders showed a moderate relationship ( $r = 0,4$ ) in patients with TSCI and a medium relationship ( $r = 0.65$ ) in patients with AS.

**Conclusion.** Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract accompanies patients with severe organic brain pathology throughout their life and requires adequate correction.

**Keywords:** neurogenic dysfunction; lower urinary tract; spinal cord injury, traumatic; acute stroke

**Financing.** The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical approval.** The study was carried out in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical statement.** The study was approved by the Ethics Committee of the Novokuznetsk Scientific and Practical Centre for Medical and Social Expert Assessment and Rehabilitation of Disabled Persons (Protocol No. 8 signed November 05, 2018). **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study and to process personal data.

**Authors' contribution:** P.P. Palatkin — literature review, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript, experiment design and implementation; N.G. Konovalova — scientific guidance, research concept, research design development, scientific editing; O.V. Zhatko — statistical data processing.

**Received:** 02/01/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

✉ **Corresponding author:** Pavel P. Palatkin; root@reabil-nk.ru

**For citation:** Urinary disorders in patients diagnosed with organic brain pathology. *Urology Herald*. 2024;12(4):75-81. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-75-81.

### Введение

Нарушение функции нижних мочевыводящих путей широко распространено в популяции и без учёта этиологии достигает 64,3% согласно данным, полученным на основании опроса 19165 человек из пяти стран [1]. Частота симптомов накопления составила у мужчин 51,3%, у женщин — 59,2%, симптомов опорожнения — у 25,7% и 19,5% соответственно. Жалобы, характерные для гиперактивного мочевого пузыря, выявлены у 11,8% опрошенных.

Одной из наиболее распространённых причин нейрогенных расстройств моче-

испускания служит органическое поражение головного мозга вследствие острого нарушения мозгового кровообращения или травмы, что, наряду с развивающимися неврологическими нарушениями, значительно снижает качество жизни данной категории больных.

Мозговой инсульт распространён во всем мире. Ежегодно острое нарушение мозгового кровообращения наблюдается более чем у 450 000 человек. В трети случаев ОНМК развивается у трудоспособных пациентов, а в 15 – 17% случаев — у лиц молодого возраста (до 45 лет). Инвалиди-

зация после инсульта занимает первое место среди других заболеваний и составляет 3,2 случая на 10 000 населения [2 – 5].

Второй рассматриваемой нами причиной нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей (НДНМП) является травматическая болезнь головного мозга, как следствие черепно-мозговой травмы, которая относится к числу наиболее распространенных видов повреждений. Ее частота составляет 1,8 – 5,4 случая на 1000 населения и, по данным ВОЗ, возрастает в среднем на 2% в год. Абсолютное большинство таких больных составляют мужчины трудоспособного возраста (преимущественно до 50 лет) [6, 7].

Неврологическая патология нередко сопровождается нарушением трофики тканей, в том числе тазового дна; двигательные ограничения вносят свой вклад в увеличение пребывания пациента в положении лёжа и сидя, что тоже оказывает действие на трофику тканей тазового пояса. В этих условиях постоянный контакт с мочой в адсорбирующем белье влечет риск вторичных изменений кожи с возникновением инфицированных ран.

Для эффективной коррекции необходимо знать структуру нарушений функции

нижних мочевыводящих путей у этого контингента пациентов.

**Цель исследования:** анализ нарушений функции нижних мочевыводящих путей у пациентов с органической патологией головного мозга.

### Материалы и методы

Исследование проведено в отделении нейрохирургии ФГБУ ННПЦ МСЭ и РИ Минтруда России. Критерии включения в исследование:

- наличие в анамнезе ОНМК или травмы головного мозга;
- наличие продуктивного контакта с больным с возможностью оценки характера мочеиспускания;
- согласие на участие в проводимом исследовании.

Проанализировано 607 случаев поступления пациентов с органической патологией головного мозга в отделение нейрохирургии с января 2019 года по октябрь 2023 года. В таблице 1 указана половозрастная структура контингента.

Большинство обследованных с последствиями ОНМК имели давность заболевания от 1 до 5 лет, а пациенты с ТБГМ — более 5 лет (табл. 2).

**Таблица 1.** Половозрастная структура контингента  
**Table 1.** Patient distribution by sex and age

Диагноз   <i>Diagnosis</i>	Пол   <i>Sex</i>	Возраст, лет   <i>Age, years</i>			Всего   <i>Total</i>
		< 45	45 – 65	> 65	
ТБГМ, абс. (%)   <i>TSCI, abs. (%)</i>	Мужчины   <i>Men</i>	77 (76,2)	21 (20,8)	3 (3,0)	101 (100)
	Женщины   <i>Women</i>	34 (69,4)	14 (28,6)	1 (2,0)	49 (100)
ОНМК, абс. (%)   <i>AS, abs. (%)</i>	Мужчины   <i>Men</i>	43 (14,7)	178 (61,0)	71 (24,3)	292 (100)
	Женщины   <i>Women</i>	14 (8,5)	103 (62,4)	48 (29,1)	165 (100)
Всего   <i>Total</i>		168 (27,7)	316 (52,1)	123 (20,2)	607 (100)

**Примечание.** ТБГМ — травматическая болезнь головного мозга; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения  
**Note.** *TSCI* — traumatic spinal cord injury; *AS* — acute stroke

**Таблица 2.** Распределение пациентов по давности заболевания  
**Table 2.** Patient distribution by duration of disease

Диагноз   <i>Diagnosis</i>	Пол   <i>Gender</i>	Давность заболевания (травмы), лет <i>Duration of disease (trauma), years</i>			Всего   <i>Total</i>
		< 1	1 – 5	> 5	
ТБГМ, человек   <i>TSCI, persons</i>	Мужчины   <i>Men</i>	12	38	51	101
	Женщины   <i>Women</i>	3	16	30	49
ОНМК, человек   <i>AS, persons</i>	Мужчины   <i>Men</i>	67	163	62	292
	Женщины   <i>Women</i>	24	92	49	165
Всего   <i>Total</i>		168	316	123	607

**Примечание.** ТБГМ — травматическая болезнь головного мозга; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения  
**Note.** *TSCI* — traumatic spinal cord injury; *AS* — acute stroke

Мужчины составили 65%, женщины — 35%; 150 пациентов получили травму головного мозга, 457 имели последствия ОНМК. Медиана возраста пациентов — 56,0 лет (44,7 – 64,1). Медиана срока от момента травмы головы (перенесенного ОНМК) составила 3,09 года (1,38 – 5,65). Медиана балла MMSE 27 (22 – 29).

Пациенты с ТБГМ разделились по полу следующим образом: мужчины составили 67% (101 пациент), женщины — 33% (49 больных). Наибольшее количество больных с ТБГМ как среди мужчин, так и среди женщин были в возрасте до 45 лет.

Среди пациентов с ОНМК также преобладали представители мужского пола — 64% (292 человека). Наибольшее количество больных как среди мужчин, так и среди женщин было в возрастной группе от 45 до 65 лет.

Пациентам проводили клиническое урологическое обследование, включая опрос и анализ дневников мочеиспускания. При опросе обращали внимание на наличие патологии мочевыводящих путей в анамнезе, включая мочекаменную болезнь, почечную недостаточность, наличие хронических воспалительных заболеваний урогенитальной системы. У мужчин уточняли состояние предстательной железы, у женщин — состоятельность мышц тазового дна. Уточняли количество мочеиспусканий в дневное и ночное время, наличие императивных позывов на мочеиспускание, длительность произвольной задержки в случае императивного позыва, использование адсорбирующего белья.

При объективном осмотре оценивали структурные изменения мочевыводящих путей. Проводили обследование на наличие гиперплазии предстательной железы у мужчин и недостаточности функций мышц тазового дна у женщин.

Выраженность спастического синдрома оценивали по шкале Ashworth. Пациентам с выявленными нарушениями мочеиспускания проводили нейроурологическое обследование, включавшее цистометрию с измерением объемов мочевого пузыря и остаточной мочи. Для учёта корректности анамнестических данных оценивали когнитивный статус пациентов при помощи опросника MMSE.

Все пациенты вели дневники мочеиспускания, в которых фиксировали время мочеиспускания, объём выделившейся мочи,

наличие императивных позывов и эпизоды недержания мочи.

Информированное согласие пациентов на обработку персональных данных получено. Исследование одобрено этическим комитетом Новокузнецкого научно-практического центра медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов, протокол № 8 от 05.11.2018. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА, (июнь 1964 года).

**Статистический анализ.** Данные обрабатывали с помощью программы Statistica v13.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Оценку нормальности распределения выполняли с помощью теста Shapiro-Wilk. Нативные показатели представлены в виде абсолютных значений (n) и их частот/долей (%). Расчётные показатели — в виде медиан (M<sub>0</sub>) и нижнего; верхнего квартилей [Q1; Q3]. Корреляционный анализ между выраженностью спастического синдрома по шкале Ashworth и нарушениями мочеиспускания у пациентов с ОНМК и ТБГМ проводили методом ранговой корреляции по Spearman. Нарушения мочеиспускания обозначали рангами от одного до трёх. Ранг 1 — императивные позывы на мочеиспускание со временем удержания менее 5 минут, ранг 2 — детрузорно-сфинктерная диссинергия, ранг 3 — уменьшение объёма мочевого пузыря менее 100 мл. Принятый уровень достоверности различий —  $p < 0,05$ .

## Результаты

Дисфункция нижних мочевыводящих путей имела место у всех пациентов. Но в 107 случаях провести собеседование не удалось, так как в 42 случаях вегетативное состояние и состояние малого сознания сделали продуктивный контакт с больными невозможным, а в других 65 случаях выраженное когнитивное снижение (MMSE < 20 баллов) не позволяло пациенту оценить характер мочеиспускания. У 8 пациентов (1,3% из общего числа наблюдений и 1,7% у пациентов с последствиями ОНМК) отсутствовало самостоятельное мочеиспускание, моча отводилась через цистостомический дренаж, который был выполнен в срок от 14 дней до 8 месяцев после ОНМК в связи с хронической задержкой мочи (2 случая — стриктура уретры, 2 — астенический синдром после перенесенного ОНМК). В 4 слу-

чаях троакарная цистостомия выполнена ввиду остро возникшей задержки мочи в остром периоде после ОНМК. Среди исследуемых больных не было пациентов ни с постоянным уретральным катетером, ни на периодической катетеризации мочевого пузыря.

Таким образом, критериям включения соответствовали 492 пациента с патологией головного мозга, которые были обследованы по приведенной выше схеме.

Сочетание нарушений накопления и опорожнения мочевого пузыря выявлено только у лиц с последствиями ОНМК — у 62 мужчин (10,2% от общего числа наблюдений; 13,5% от числа пациентов с последствиями ОНМК). Все они имели гиперплазию простаты. Из них 40 человек — в возрасте от 45 до 65 лет и 22 — мужчины старше 65 лет. При этом 45 пациентов имели ирритативную симптоматику до ОНМК, в связи с чем принимали  $\alpha$ -адреноблокаторы. У остальных 17 пациентов выявлена доброкачественная гиперплазия предстательной железы уже после перенесенного инсульта.

Нарушение функции накопления в анамнезе до перенесенного ОНМК выявлено у 45 женщин (7,4% от общего числа наблюдений и 9,8% от числа пациентов с последствиями ОНМК). Все эти женщины были старше 45 лет, до появления неврологического дефицита у них отмечались редкие эпизоды подтекания мочи при кашле, чихании и физических нагрузках умеренной интенсивности. Наличие императивных позывов до ОНМК больные отрицали, недержание мочи имело лишь стрессовый характер. После возникновения неврологических нарушений все пациентки отметили появление императивных позывов с выраженным усугублением клиники недержания мочи, что потребовало использования адсорбирующего белья. Таким образом, недержание мочи у этих женщин на момент обследования носило смешанный характер: стрессовый и императивный.

У пациентов с ТБГМ не выявлено случаев отсутствия самостоятельного мочеиспускания. Не выявлено пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и пациенток со стрессовым недержанием мочи в анамнезе до появления ТБГМ.

Спастический синдром 3 балла и более

по шкале Ashworth в мышцах брюшного пресса выявлен у 92 пациентов с ТБГМ. Из них спастический синдром 4 балла наблюдали у 4 больных. У 88 человек спастика была на уровне 3 баллов по шкале Ashworth.

У пациентов с ОНМК чаще отмечали спастический синдром в конечностях на стороне поражения. У большинства он не превышал 2 баллов. Спастический синдром 3 балла встретился у 22 больных с последствиями ОНМК (3,6% от общего числа случаев и 20% среди пациентов со спастикой 3 и более балла). Из них у 5 больных спастика была не только в конечностях, но и в мышцах брюшного пресса.

Эти пациенты отмечали эпизоды непроизвольного подтекания мочи при спастическом сокращении мышц брюшного пресса. У части пациентов имелось затруднение опорожнения мочевого пузыря на фоне повышения тонуса мышц тазового дна. Им было необходимо дождаться уменьшения тонуса для мочеиспускания. У 10 больных (10,7% от числа пациентов со спастическим синдромом в мышцах брюшного пресса) отмечено уменьшение объема наполнения мочевого пузыря до 50 – 80 мл на фоне спастического синдрома. При эффективном подборе антиконвульсантной терапии отмечалось значимое увеличение объема мочевого пузыря (до 150 – 200 мл).

Таким образом, НДНМП с императивной симптоматикой имела место у всех обследованных. Из них в раннем периоде после ОНМК (до 6 месяцев) было 43 больных (12%). Остальные 88% имели давность после ОНМК более 6 месяцев. Среди пациентов с ТБГМ 10 человек (7,4%) поступили в сроки до года после травмы, 50 больных (37%) — в сроки от 1 до 5 лет и 75 человек (55,6%) имели стаж ТБГМ более 5 лет.

Уровень спастики при ТБГМ был 3 и 4 балла по шкале Ashworth, при ОНМК — от 2 до 4 баллов. Корреляционный анализ показал умеренную взаимосвязь ( $r = 0,4$ ) между выраженностью спастического синдрома и урологическими нарушениями у пациентов с ТБГМ; зависимость средней силы ( $r = 0,65$ ) — между уровнем спастического синдрома и урологическими нарушениями у пациентов с ОНМК. Все результаты статистически значимы,  $p < 0,05$  (табл. 3).

**Таблица 3.** Данные корреляционного анализа между выраженностью спастики и нарушениями мочеиспускания у пациентов с ОНМК, ТБГМ

**Table 3.** Correlation analysis data between the severity of spasticity and urinary disorders in patients with AS and TSCI

	Число наблюдений <i>Number of observations</i>	Коэффициент корреляции (r) <i>Correlation coefficient (r)</i>	p*
Пациенты с ТБГМ   <i>TSCI-patients</i>	92	0,40	0,000
Пациенты с ОНМК   <i>AS-patients</i>	114	0,65	0,000

**Примечание.** ТБГМ — травматическая болезнь головного мозга; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения  
**Note.** TSCI — traumatic spinal cord injury; AS — acute stroke

### Обсуждение

У мочевого пузыря имеется две функции: накопления и опорожнения. У пациентов с поражением головного мозга в большинстве случаев нарушается функция накопления. Но наличие патологии центральной нервной системы не исключает других заболеваний и возникновения сочетанных нарушений функций как наполнения, так и опорожнения, что особенно значимо для пациентов среднего и старшего возраста.

Наличие спастического синдрома может влиять на работу мочевого пузыря, проявляясь повышением тонуса мышц тазового дна или сокращением мышц брюшного пресса с повышением внутрибрюшного давления. В первом случае нарушается функция опорожнения, возникает риск рефлюкса в верхние мочевыводящие пути, во втором — функция накопления. Возможно сочетание нарушения функций накопления и опорожнения с детрузорно-сфинктерной диссинергией. При этом чем больше наполняется мочевой пузырь, тем сильнее повышается тонус сфинктера, вследствие чего резко возрастает внутрипузырное давление. Имеется четкая прямо пропорциональная зависимость между выраженностью спастического синдрома и урологическими нарушениями.

Согласно данным литературы, у пациентов с ОНМК частота императивного недержания мочи отличается от 80% в острой фазе и до 20% через 6 месяцев после ОНМК [8, 9, 10]. Мы получили другие данные. Различия можно связать с несколькими причинами: во-первых, в клинику попадают наиболее тяжелые пациенты в позднем восстановительном периоде и периоде остаточных явлений, у которых к этому периоду сохранились параличи и грубые парезы. Вероятно, если сохраняется нарушение иннервации скелетной мускулатуры,

нарушается регуляция работы и гладкой мускулатуры мочевыводящих путей.

Во-вторых, различия могут быть связаны с тем, что далее пациенты наблюдаются у невролога и, соответственно, предъявляют ему жалобы неврологического характера, игнорируя жалобы на нарушения мочеиспускания.

В-третьих, многие пациенты свыкаются с урологическими нарушениями, воспринимают их как норму в сложившихся обстоятельствах. Нарушения выявляются только при прицельном опросе врача-уролога или заполнении специальных опросников.

У больных с ТБГМ нам не удалось найти данных по структуре урологических нарушений. Но, с учётом результатов проведенного исследования, они имеют ту же закономерность, что и пациенты с ОНМК, с той лишь разницей, что пациенты с ТБГМ, как более молодые, не имеют преморбиды в виде гиперплазии предстательной железы или слабости мышц тазового дна.

Таким образом, у пациентов с тяжелой патологией головного мозга урологические нарушения не купируются с течением времени и требуют активного наблюдения и лечения.

### Заключение

НДНМП выявлена у всех обследованных. У пациентов с ОНМК императивная симптоматика была у всех больных, включенных в исследование. Сочетание проблем накопления и изгнания мочи встретилось у 10% пациентов и было обусловлено патологией предстательной железы у мужчин. Недержание мочи у женщин на фоне слабости мышц тазового дна протекало тяжелее, чем у исходно урологически здоровых женщин.

У пациентов с ТБГМ императивные симптомы также отмечены во всех случаях наблюдения, вошедших в исследование. Из

них у 10 пациентов (7,4%) — до года после травмы, 50 больных (37%) — при давности от 1 до 5 лет и 75 человек (55,6%) — давностью ТБГМ более 5 лет.

Следовательно, НДНМП сопровождается по жизни пациентов с тяжелой органической патологией головного мозга и требует адекватной коррекции.

#### Список литературы | References

1. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Coyne K, Kelleher C, Hampel C, Artibani W, Abrams P. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50(6):1306-1314; discussion 1314-1315. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.09.019
2. Агафонов Б.В., Подрезова Л.А., Каравашкина Е.А., Вишнякова Т.И., Смирнова Л.А., Дадашева М.Н., Шевцова Н.Н. Лечение двигательных и когнитивных расстройств у больных в резидуальном периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2010;110(12-2):55-58. Agafonov B.V., Podrezova L.A., Karavashkina E.A., Vishniakova T.I., Smirnova L.A., Dadasheva M.N., Shevtsova N.N. Treatment of patients with movement and cognitive disorders in the residual period of stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(12-2):55-58. (In Russian).
3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. *Неврология. Национальное руководство*. М.; 2015. Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I. *Neurology. National Guide*. Moscow; 2015. (In Russian).
4. Никишина В.Б., Петраш Е.А., Шутеева Т.В., Стороженко М.В., Савостиков В.А. Формирование навыков самообслуживания в программе восстановительного обучения пациентов молодого возраста с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018;(1):47-53. Nikishina V.B., Petrash E.A., Shuteeva T.V., Storozhenko M.V., Savostikov V.A. Formation of self-service skills in the program of retroactive training of young patients with acute disorders of cerebral circulation. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2018;(1):47-53. (In Russian). DOI: 10.21626/vestnik/2018-1/08
5. Шутеева Т.В. Клинико-эпидемиологические особенности у лиц молодого возраста. *Психология здоровья и болезни: клинико-психологический подход: материалы VII Всероссийской конференции с международным участием*. Курск; 2017:374-379. Shuteyeva T.V. Clinical and Epidemiological Characteristics of Young Persons. *Psychology of Health and Disease: A Clinical and Psychological Approach: Materials of the 7th All-Russian Conference with International Participation*. Kursk; 2017:374-379. (In Russian).
6. Палаткин П.П., Коновалова Н.Г. Коррекция нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей центрального генеза. *Курортная медицина*. 2022;(1):62-66. Palatkin P.P., Kononov N.G. Correction of neurogenic dysfunction of the lower urinary tract of central origin. *Resort Medicine*. 2022;(1):62-66. (In Russian). DOI: 10.51871/2304-0343\_2022\_1\_62
7. Синицын Е.Д., Лихачева И.В. Анализ первично освидетельствованных граждан старше 18 лет в Ярославской области за 2018-2020 годы с последствиями черепно-мозговой травмы и травматической болезнью головного мозга. *Сборник материалов научно-практической конференции – Инновационные принципы совершенствования системы медико-социальной экспертизы: современное состояние и перспективы развития*. Москва; 2021:130-135. Sinitsin E.D., Lichachova I.V. Analysis of Persons Older Than 18 with Consequences of Craniocerebral Injury and Traumatic Spinal Cord Injury in Yaroslavl Region in 2018-2020. *Digest of the materials of a scientific and practical conference – Innovative Principles of the Improvement of Medical and Social Evaluation: Current State and Development Prospects*. Moscow; 2021:130-135. (In Russian) eLIBRARY ID: 47446451; EDN: BIEFCE
8. Бородулина И.В., Кончугова Т.В., Шварц П.Г. Электростимуляция при нейрогенных расстройствах мочеиспускания: исторические перспективы и современные возможности. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2015;14(5):7-14. Borodulina I.V., Konchugova T.V., Shwartz P.G. The application of electrical stimulation for the management of neurogenic disorders of urination: the historical prospects and the available possibilities. *Physical Therapy, Balneology and Rehabilitation*. 2015;14(5):7-14. (In Russian) eLIBRARY ID: 24343853; EDN: UMSQEJ
9. Шварц П.Г., Дутов В.В., Кадьков А.С., Шельдешев С.В., Бершадский А.В. Патогенез нарушений мочеиспускания и эрекции у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Вестник урологии*. 2016;(1):52-71. Shvarts P.G., Dutov V.V., Kadykov A.S., Sheldeshev S.V., Bershadsky A.V. The pathogenesis of urinary disorders and erection in patients with cerebrovascular diseases. *Urology Herald*. 2016;(1):52-71. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2016-0-1-52-71
10. Шварц П.Г., Попов С.В., Бершадский А.В. Патопатология и принципы терапии нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря у пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017;4(2):43-53. Shchvartz P.G., Popov S.V., Bershadskiy A.V. Pathophysiology and principles of therapy of a neurogenic hyperactive urinary bladder in patients after cerebrovascular accident. *Research and Practical Medicine Journal*. 2017;4(2):43-53. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-6

#### Сведения об авторах | Information about the authors

Павел Петрович Палаткин | Pavel P. Palatkin

<https://orcid.org/0000-0002-9465-7091> | [root@reabil-nk.ru](mailto:root@reabil-nk.ru)

Нина Геннадьевна Коновалова — д-р мед. наук | Nina G. Kononova — Dr.Sc.(Med)

<https://orcid.org/0000-0002-1395-3332> | [root@reabil-nk.ru](mailto:root@reabil-nk.ru)

Ольга Валерьевна Жатько | Olga V. Zhatko

<https://orcid.org/0009-0001-4428-1380> | [root@reabil-nk.ru](mailto:root@reabil-nk.ru)



## Первый опыт применения хирургического средства Лимфоблок для профилактики развития лимфогенных осложнений при робот-ассистированной радикальной простатэктомии и тазовой лимфаденэктомии

© Константин С. Скрупский<sup>2</sup>, Константин Б. Колонтарев<sup>1,2</sup>,  
Александр В. Говоров<sup>1,2</sup>, Владимир В. Дьяков<sup>1,2</sup>, Андрей М. Лукин<sup>3</sup>,  
Бекзод И. Джумабаев<sup>1</sup>, Дмитрий Ю. Пушкарь<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Российский университет медицины [Москва, Россия]

<sup>2</sup> Городская клиническая больница им. С. П. Боткина [Москва, Россия]

<sup>3</sup> Московский областной центр крови [Москва, Россия]

### Аннотация

**Введение.** Согласно клиническим рекомендациям, при проведении радикального лечения у пациентов с раком предстательной железы (РПЖ) промежуточного и высокого риска выполняется тазовая лимфаденэктомия (ТЛ). При этом частота развития лимфоцеле достигает 10,3%.

**Цель исследования.** Оценить эффективность применения хирургического средства Лимфоблок в профилактике образования лимфоцеле у пациентов, перенёсших робот-ассистированную радикальную простатэктомию (РАРП) и тазовую лимфаденэктомию (ТЛ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 79 пациентов, перенёсших РАРП и ТЛ. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: группа 1 — пациенты с фиксацией свободного лоскута брюшины к лонной кости (n = 26); группа 2 — пациенты с применением инвазивного хирургического средства Лимфоблок (n = 26); группа 3 — контрольная группа (n = 27). Период наблюдения за каждым пациентом составлял 180 дней.

**Результаты.** В послеоперационном периоде лимфоцеле имело место у 8 (10,1%) больных: группа 1 — 2 (7,7%) пациента, группа 2 — 1 (3,8%) пациент, группа 3 — 5 (18,5%) пациентов. Следует отметить, что выявленное образование в группе применения лимфостатического препарата не имело клинических проявлений.

**Заключение.** Предварительные результаты применения Лимфоблока свидетельствуют о том, что использование препарата может уменьшить частоту развития лимфогенных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов, перенёсших РАРП и ТЛ.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы; робот-ассистированная радикальная простатэктомия; тазовая лимфаденэктомия; Лимфоблок

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ им. С. И. Спасокукоцкого ДЗМ» (Протокол № 8 от 22 сентября 2022 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

**Вклад авторов:** К.С. Скрупский — анализ данных, написание текста рукописи; К.Б. Колонтарев — научное редактирование; А.В. Говоров — обзор литературы; В.В. Дьяков — критический обзор; А.М. Лукин — разработка и проведение эксперимента; Б.И. Джумабаев — сбор данных; Д.Ю. Пушкарь — научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Константин Сергеевич Скрупский; 89\_sks@mail.ru

**Поступила в редакцию:** 08.01.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

**Для цитирования:** Скрупский К.С., Колонтарев К.Б., Говоров А.В., Дьяков В.В., Лукин А.М., Джумабаев Б.И., Пушкарь Д.Ю. Первый опыт применения хирургического средства Лимфоблок для профилактики развития лимфогенных осложнений при робот-ассистированной радикальной простатэктомии и тазовой лимфаденэктомии. *Вестник урологии*. 2024;12(4):82-90. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-82-90.

## Lymphoblock surgical solution for the prevention of lymphogenic complications during robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy: first-use experience

© Konstantin S. Skrupskiy<sup>2</sup>, Konstantin B. Kolontarev<sup>1,2</sup>, Aleksandr V. Govorov<sup>1,2</sup>, Vladimir V. Dyakov<sup>1,2</sup>, Andrey M. Lukin<sup>3</sup>, Bekzod I. Dzhumabaev<sup>1</sup>, Dmitry Yu. Pushkar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine (RosUniMed) [Moscow, Russian Federation]

<sup>2</sup> Botkin City Clinical Hospital [Moscow, Russian Federation]

<sup>3</sup> Moscow Region Blood Research Centre [Dubna, Russian Federation]

## Abstract

**Introduction.** The clinical guidelines recommend performing extended pelvic lymph node dissection for patients with intermediate- or high-risk cancer prostate. The incidence of lymphocele development reaches 10.3%.

**Objective.** The aim of this study was to evaluate the efficiency of the drug Lymphoblock after radical prostatectomy with pelvic lymphadenectomy.

**Materials & methods.** The study involved 79 patients with prostate cancer who underwent robot-assisted radical prostatectomy with pelvic lymphadenectomy, that were randomized into three treatment groups: 1. Patients with free peritoneal flap fixed to the pubic bone (n = 26); 2. Patients who received Lymphoblock: during the surgery (n = 26); 3. Control group (n = 27). The median follow-up was 180 d.

**Results.** In postoperative period lymphocele was diagnosed in 8 (10.1%) patients: group 1 — 2 (7.7%) patients, group 2 — 1 (3.8%), group 3 — 5 (18.5%). Lymphocele had no clinical manifestation in group patients who received Lymphoblock.

**Conclusions.** Preliminary results of Lymphobloc use indicate that it can reduce the incidence of lymphogenic complications in the postoperative period in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy with pelvic lymphadenectomy.

**Keywords:** radical prostatectomy; robot-assisted prostatectomy; pelvic lymphadenectomy; Lymphoblock

**Financing.** The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Ethical statement.** The study was performed in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki revised in Fortaleza, Brazil, October 2013. **Ethical approval.** The study was approved by the Ethical Committee of Spasokukotsky State Clinical Hospital (Protocol No. 8 dated September 22, 2022). **Informed consent.** All patients signed informed consent for participation in the study and processing of personal data.

**Authors' contribution:** K.S. Skrupskiy — drafting the manuscript, data analysis; K.B. Kolontarev — scientific editing; A.V. Govorov — literature review; V.V. Dyakov — critical review; A.M. Lukin — experimental design and realisation; B.I. Dzhumabaev — data acquisition; D.Yu. Pushkar — scientific guidance.

✉ **Corresponding author:** Konstantin S. Skrupskiy; 89\_sks@mail.ru

**Received:** 01/08/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

**For citation:** Skrupskiy K.S., Kolontarev K.B., Govorov A.V., Dyakov V.V., Lukin A.M., Dzhumabaev B.I., Pushkar D.Yu. Lymphoblock surgical solution for the prevention of lymphogenic complications during robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy: first-use experience. *Urology Herald*. 2024;12(4):82-90. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-82-90.

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространённых злокачественных новообразований у мужчин. В 2020 году уровень заболеваемости составил 14,1%, при этом в мире было зарегистрировано около 1,4 млн новых случаев [1]. В настоящий момент радикальная простатэктомия (РП) (открытая, лапароскопическая, робот-ассистированная) широко применяется во всём мире, демонстрируя свою эффективность в общей и канцероспецифической выживаемости [2]. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП) приобретает всё большую популярность не только по всему миру, но и в России, и может считаться новым «золотым стандартом» хирургического лечения РПЖ [3].

При проведении радикального лечения

у пациентов с РПЖ промежуточного и высокого рисков выполняется тазовая лимфаденэктомия (ТЛ), которая является не только лечебной, но и диагностической процедурой [4]. Накануне хирургического вмешательства правильное определение стадии заболевания является важным аспектом, поскольку на этом основывается решение о необходимости выполнения ТЛ. Наиболее часто применяемые методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография с мембранным антигеном простаты (ПСМА-ПЭТ), не могут быть использованы для определения показаний к выполнению лимфодиссекции [5].

С учётом недостаточной эффективности лучевых методов диагностики для определения показаний к ТЛ риск поражения лимфатических узлов (ЛУ) можно

рассчитывать с помощью различных валидированных номограмм. Согласно номограммам показанием для выполнения расширенной ТЛ у пациентов с РПЖ служит риск поражения ЛУ с пороговым значением 5% и более [6 – 8]. На сегодняшний день существует обновлённая номограмма А. Briganti (2019), прошедшая валидизацию на пациентах, у которых РПЖ диагностирован посредством выполнения прицельной биопсии предстательной железы (БПЖ) после выполнения МРТ органов малого таза. G. Gandaglia et al. (2020) сообщают, что при риске поражения ЛУ менее 7% расширенную ТЛ можно не выполнять. По мнению исследователей, при применении данного порога вероятность пропуска положительных ЛУ составляет не более 1,5%. Поэтому у больных, которым выполнена БПЖ с МРТ-наведением, при определении показаний для выполнения расширенной ТЛ необходимо использовать номограмму А. Briganti с порогом 7% [9].

При выполнении любого оперативного вмешательства возможно развитие различного рода осложнений. К сожалению, ТЛ не является исключением. Возникновение осложнений в ближайшем или отдалённом послеоперационном периоде приводят к увеличению пребывания пациентов в стационаре, дополнительным расходам и имеет большую социально-экономическую значимость. Согласно данным систематического обзора G.E. Cacciapani et al. (2021) [10], превалирующим осложнением, явно возникающим и связанным с выполнением ТЛ, является формирование лимфоцеле. По данным некоторых авторов, частота развития данного негативного проявления может достигать 10,3% [11], то есть у каждого десятого пациента.

С учётом распространённости РПЖ неуклонно растёт количество пациентов, которым выполняется РП и ТЛ, а следовательно, и количество лимфогенных осложнений. Таким образом, весьма актуальным является поиск методов предотвращения формирования лимфоцеле в послеоперационном периоде у больных, перенёсших РП.

**Цель исследования:** оценить эффективность хирургического средства Лимфоблок в профилактике развития лимфоцеле у пациентов, перенёсших РАРП и ТЛ.

## Материалы и методы

В настоящий момент в клинике урологии Российского университета медицины продолжается проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование, которое направлено на поиск методов профилактики развития лимфогенных осложнений при выполнении РАРП и ТЛ. В исследование включаются пациенты с гистологически подтверждённым раком предстательной железы промежуточного или высокого риска (сT1 – 3N0M0) согласно группам рискаEAU по биохимическому рецидиву [12], пациентам, которым предполагается выполнение ТЛ.

Согласно дизайну клинического исследования пациентов рандомизируют в 3 группы:

- группа 1 — пациенты с фиксацией свободного лоскута брюшины к лонной кости (n = 26);

- группа 2 — пациенты с применением инвазивного хирургического средства Лимфоблок (n = 26);

- группа 3 — контрольная группа (n = 27).

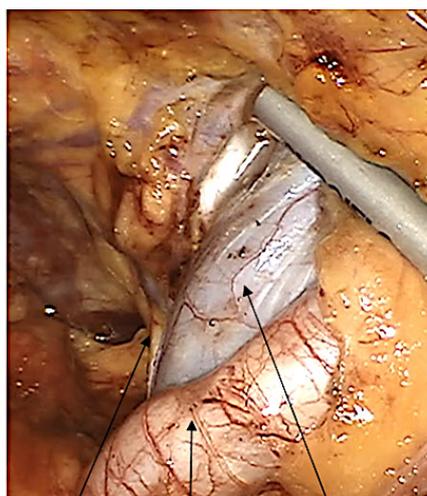
Период наблюдения за каждым пациентом составляет 6 месяцев и включает 5 визитов. Визит инициации (визит 1) проводится накануне проведения оперативного вмешательства. Визит 2 (на 5 – 6-е сутки после хирургического лечения) включает в себя выполнение КТ органов малого таза для определения герметичности уретрошеечного анастомоза, а также выявления наличия скопления свободной и отграниченной жидкости в малом тазу. Визиты 3, 4 и 5 проводятся через 30 (± 2), 90 (± 5) и 180 (± 5) дней после операции соответственно и включают в себя сбор жалоб пациента, физикальный осмотр, а также выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза. Стоит отметить, что все контрольные ультразвуковые исследования выполняются одним опытным специалистом.

В статье представлены промежуточные результаты исследования, основной целью которого является оценка частоты развития лимфогенных осложнений у пациентов с РПЖ, перенёсших РАРП и ТЛ, в послеоперационном периоде. На данный момент 79 пациентов завершили исследование.

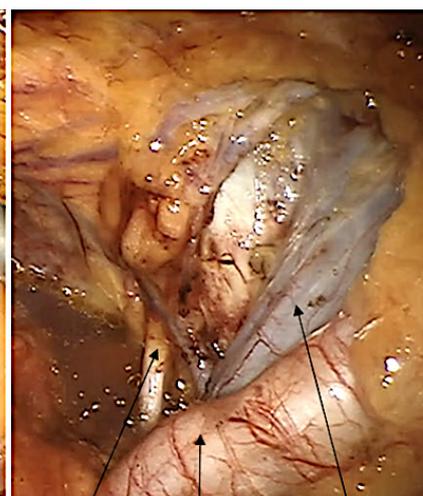
**РАРП и ТЛ с применением хирургического средства Лимфоблок.** Одной из групп сравнения в клиническом исследовании



Правый  
запирательный нерв  
Правая наружная  
подвздошная артерия  
Правая наружная  
подвздошная вена



Правый  
запирательный нерв  
Правая наружная  
подвздошная артерия  
Правая наружная  
подвздошная вена



Правый  
запирательный нерв  
Правая наружная  
подвздошная артерия  
Правая наружная  
подвздошная вена

**Рисунок 1.** Зона тазовой лимфаденэктомии при робот-ассистированной радикальной простатэктомии

**Рисунок 2.** Орошение зоны тазовой лимфаденэктомии хирургическим средством Лимфоблок

**Рисунок 3.** Зона тазовой лимфаденэктомии после применения хирургического средства Лимфоблок

являются пациенты, у которых применено хирургическое средство Лимфоблок. Трансперитонеальная РАРП с ТЛ выполняется с использованием роботических систем DaVinci Xi и DaVinci Si двумя опытными хирургами, имеющими опыт более 1000 операций. У всех пациентов РП выполняется по стандартной методике [13]. Двусторонняя ТЛ выполняется в зоне запирательных, наружных и внутренних подвздошных ЛУ. После завершения операции (рис. 1) и фиксации свободного лоскута брюшины поверхность в зоне лимфодиссекции обрабатывается хирургическим средством Лимфоблок. Используется 1 флакон (50 мл) на 1 пациента по 25 мл с каждой стороны лимфаденэктомии (рис. 2). Эвакуация лимфостатического препарата не проводится (рис. 3). В зону уретро-шеечного анастомоза устанавливается страховая дренаж, перекрываемый на 10 минут для предупреждения преждевременного оттока лимфостатического препарата из зоны операции.

**Статистический анализ.** Обработку данных для проведения статического анализа проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). После проверки на нормальность все изложенные показатели

представлены в виде количественных распределений, средних значений (M) и стандартных отклонений (SD). Качественные показатели описаны количественными распределениями в простых процентных соотношениях. Получены и проанализированы следующие показатели: возраст, индекс массы тела (ИМТ), уровень простатспецифического антигена (ПСА), длительность оперативного вмешательства, интраоперационная кровопотеря и объём предстательной железы. При сравнении качественных признаков (клиническая и патоморфологическая стадии, наличие позитивных лимфатических узлов, положительный хирургический край, выявляемость лимфоцеле в послеоперационном периоде) использовали Pearson chi-square (с поправкой Yates при менее 10 единиц наблюдения и двусторонний критерий Fisher при менее 5). Различия в показателях считали достоверными при уровне статистической значимости  $< 0,05$  (p-value).

## Результаты

Предоперационные, интра- и послеоперационные показатели пациентов, включённых в исследование, представлены в таблицах 1 и 2.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов перед оперативным вмешательством

Значение	Группа 1 (n = 26)	Группа 2 (n = 26)	Группа 3 (n = 27)	P
	(M ± SD)			
Возраст, лет	64,9 ± 6,3	65,2 ± 6,8	66,8 ± 5,3	0,786
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	22,4 ± 2,17	22,9 ± 2,99	23,6 ± 3,14	0,055
Уровень ПСА, нг/мл	19,0 ± 4,67	15,6 ± 4,20	14,1 ± 3,82	0,019
Клиническая стадия, n (%)				
cT1	4 (5,1)	3 (3,8)	3 (3,8)	0,378
cT2	16 (20,3)	15 (18,9)	13 (16,5)	
cT3	6 (7,6)	8 (10,1)	11 (13,9)	
Gleason score, n (%)				
6	3 (3,8)	2 (2,5)	2 (2,5)	0,067
7	19 (24,0)	21 (26,6)	22 (27,9)	
> 8	4 (5,1)	3 (3,8)	3 (3,8)	

**Таблица 2.** Сравнение интраоперационных и послеоперационных результатов

Значение	Группа 1 (n = 26)	Группа 2 (n = 26)	Группа 3 (n = 27)	P
	(M ± SD)			
Время операции, мин	144 ± 24,9	147 ± 33,6	138 ± 31,3	0,039
Кровопотеря, мл	117 ± 30,1	121 ± 28,9	126,9 ± 31,9	0,007
Объём предстательной железы, см <sup>3</sup>	53,2 ± 19,2	44,8 ± 16,8	47,3 ± 18,0	0,052
Патоморфологическая стадия, n (%)				
pT2	12 (15,2)	10 (12,6)	13 (16,4)	0,211
pT3a	7 (8,9)	7 (8,9)	6 (7,6)	
pT3b	7 (8,9)	9 (11,4)	8 (10,1)	
Gleason score, n (%)				
6	1 (1,2)	0	0	0,146
7	19 (24,1)	17 (21,5)	19 (24,1)	
> 8	6 (7,6)	9 (11,4)	8 (10,1)	
Позитивные лимфатические узлы, n (%)	2 (7,7)	3 (11,5)	2 (7,4)	0,061
Положительный хирургический край, n (%)	3 (11,5)	2 (7,7)	2 (7,4)	0,367

**Таблица 3.** Выявляемость лимфоцеле в послеоперационном периоде

Значение	Всего (n = 79)	Группа 1 (n = 26)	Группа 2 (n = 26)	Группа 3 (n = 27)	P
Лимфоцеле, n (%)	8 (10,1)	2 (7,7)	1 (3,8)	5 (18,5)	0,069
Одностороннее, n (%)	2 (2,5)	1 (3,8)	0	1 (3,7)	0,220
Двухстороннее, n (%)	6 (7,6)	1 (3,8)	1 (3,8)	4 (14,8)	0,439
Асимптоматическое, n (%)	6 (7,6)	2 (7,7)	1 (3,8)	3 (11,1)	0,240
Симптоматическое, n (%)	2 (2,5)	0	0	2 (7,4)	0,413
Объём, n (%)					
< 100 мл	5 (6,3)	2 (7,7)	1 (3,8)	2 (7,4)	0,410
> 100 мл	3 (3,8)	0	0	3 (11,1)	0,240
Симптоматическое < 100 мл	0	0	0	0	0,003
Симптоматическое > 100 мл	2 (2,5)	0	0	2 (7,4)	0,456

В послеоперационном периоде лимфоцеле имело место у 8 (10,1%) больных: группа 1 — 2 (7,7%) пациента, группа 2 — 1 (3,8%) пациент, группа 3 — 5 (18,5%) пациентов (табл. 3). Стоит отметить, что диагностируемое двухстороннее лимфоцеле объёмом

менее 100 мл в группе применения хирургического средства Лимфоблок было асимптомным. Симптоматическое лимфоцеле было диагностировано у 2 (7,4%) пациентов группы 3.

### Обсуждение

Представлен первый опыт применения лимфостатического препарата Лимфоблок у пациентов, перенёсших РАРП и ТЛ. Для профилактики развития лимфогенных осложнений на протяжении многих лет были предложены различные технические приёмы, которые можно условно разделить на 3 группы: хирургические методики, включающие различные варианты фиксации свободного лоскута брюшины к анатомическим структурам [14 – 22]; использование биполярной коагуляции и титановых клипов при выполнении лимфодиссекции [23 – 25]; применение хирургических средств [26 – 29].

В исследовании M. Waldert et al. (2011) авторы показали снижение частоты развития симптоматического лимфоцеле в послеоперационном периоде при использовании гемостатической матрицы FloSeal у больных, перенёсших ТЛ при РП. В общей сложности 142 пациентам выполнена РП и ТЛ (32 — с FloSeal, 110 — без FloSeal). В группе FloSeal было диагностировано 1 (3,1%) симптоматическое лимфоцеле по сравнению с 16 (14,5%) в группе без FloSeal. Авторы также сравнили экономическую выгоду при использовании FloSeal и сообщают, что средняя стоимость лечения симптоматического лимфоцеле в исследуемой группе ниже, чем в контрольной группе. Средняя стоимость лечения симптоматического лимфоцеле на одного пациента составила 327 евро (455 долларов США) в группе FloSeal по сравнению с 553 евро (769 долларов США) в группе без FloSeal [26].

В проспективном, рандомизированном исследовании A. Simonato et al. (2009) указали на значительное снижение частоты развития лимфоцеле в послеоперационном периоде при использовании гемостатической губки TachoSil (5 (16%) против 19 (63%),  $p = 0,001$ ). В исследование были включены 60 пациентов, перенёсших РПЭ и ТЛ. Пациенты были распределены на 2 группы — с использованием губки TachoSil и стандартной техники. Всем пациентам на 7-й, 14-й и 28-й день после операции было проведено ультразвуковое исследование для выявления развития симптоматического или асимптомного лимфоцеле. Авторы также сообщают, что у пациентов группы применения TachoSil отмечен меньший объём лимфореи в послеоперационном

периоде  $64 \pm 45$  мл (диапазон от 0 до 110) против  $190 \pm 62,72$  мл (диапазон от 70 до 270,  $p = 0,009$ ) [27].

Группа исследователей во главе с D.R. Gilbert et al. (2016) провела оценку формирования лимфоцеле при применении рассасывающегося порошкообразного гемостатика Arista AH после РАРП и ТЛ. Из 100 пациентов, включённых в исследование, 88 завершили исследование. Исследуемый препарат использовали над зоной ТЛ только с одной стороны. Всем пациентам выполнена компьютерная томография органов малого таза через 3 месяца после оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде лимфоцеле диагностировано у 14 пациентов: 5 — на стороне, где использовалась Arista AH, по сравнению с 9 на стороне сравнения (5,7% против 10,2%,  $p = 0,248$ ) [28].

A. Garayev et al. (2019) оценили влияние аутологичного фибринового клея на формирование лимфоцеле при расширенной двусторонней ТЛ при РАРП. Группа исследователей сообщает, что аппликация данного препарата уменьшает степень послеоперационной лимфореи, а также частоту формирования лимфоцеле в послеоперационном периоде. В исследование было включено 75 пациентов, перенёсших трансперитонеальную РАРП с расширенной ТЛ в период с января по июль 2018 года. В основную группу вошли 35 пациентов, у которых применялся аутологичный фибриновый клей, в контрольную группу включены 40 пациентов. В исследуемой группе в зону ТЛ авторы наносили аутологичный фибриновый клей. Основной целью работы было определение объёма лимфореи в послеоперационном периоде, а также частоты формирования лимфоцеле. Авторы сообщают, что при использовании аутологичного фибринового клея наблюдается снижение объёма лимфореи на 50% (110 мл против 210 мл;  $p = 0,037$ ) и на 75% (70 мл против 270 мл;  $p \leq 0,0001$ ) в основной группе по сравнению с контрольной группой на 2-й и 3-й день после операции соответственно. Общий объём лимфореи также был меньше на 50% в исследуемой группе (277 мл против 577 мл;  $p = 0,004$ ). Частота бессимптомного лимфоцеле составила 20% ( $n = 7$ ) и 37,5% ( $n = 15$ ) в основной и контрольной группах соответственно ( $p = 0,112$ ). У одного пациента

в контрольной группе развилось симптоматическое лимфоцеле [29].

Вышеописанные работы продемонстрировали достаточную эффективность использования изучаемых препаратов. Недостатками использования гемостатических агентов FloSeal и TachoSil являются высокая стоимость, а также необходимость в использовании большого количества агента ввиду большой поверхности зоны ТЛ. Немаловажным является необходимость в удалении избыточного количества гемостатической матрицы FloSeal в зоне применения, а также возможное развитие спаечного процесса в зоне использования. При применении рассасывающегося порошкообразного гемостатика Arista АН необходимо удалять излишнее количество препарата после достижения эффекта путём ирригации или аспирации для снижения вероятности негативного влияния препарата на нормальную функцию и/или появления некроза окружающих тканей в связи с отёком в зоне применения. Серьёзным осложнением при использовании аутологичного фибринового клея может служить аллергическая реакция ввиду наличия чужеродного белка в составе препарата.

Лимфоблок — это единственный препарат, обладающий непосредственно лимфостатическим эффектом. Стоимость данного препарата значительно ниже вышеописанных средств. При использовании Лимфоблока, действие которого направлено на остановку лимфорееи, не проводится эвакуация хирургического средства. Это обеспечивает полноценный контакт лимфатической

жидкости с препаратом для образования временного полимерного комплекса на раневой поверхности.

В настоящий момент мы имеем положительный клинический опыт применения Лимфоблока при лечении пациентов, у которых развилась продолжающаяся и некупирующаяся лимфореея в послеоперационном периоде. В рамках клинического исследования у нескольких пациентов был отмечен значимый клинический эффект от внутривенного введения хирургического средства Лимфоблок в ближайшем послеоперационном периоде. После применения хирургического средства в объёме 50 мл у одного больного на 5-е сутки после операции при объёме лимфорееи 500 мл за сутки, у второго — на 7-е сутки при объёме 400 мл соответственно, выделение лимфатической жидкости по страховому дренажу прекращалось.

### Заключение

Предварительные данные применения препарата Лимфоблок свидетельствуют о том, что его использование может уменьшить частоту развития лимфогенных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов, перенёвших РАРП и ТЛ. Применение данного лимфостатического препарата является простым и безопасным, поэтому может быть рекомендовано для рутинного применения. Использование Лимфоблока в послеоперационном периоде у пациентов с продолжающейся лимфорееей требует дальнейшего изучения. В будущем будут сообщены результаты долгосрочного применения инвазивного хирургического средства Лимфоблок.

### Список литературы | References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemsse PM, Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021;79(2):243-262. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.042
3. Рамазанов К.К., Колонтарев К.Б., Генс Г.П., Говоров А.В., Васильев А.О., Садченко А.В., Алавердян А.И., Строганов Р.В., Скрупский К.С., Ким Ю.А., Ширяев А.А., Пушкарь Д.Ю. Долгосрочные онкологические и функциональные результаты робот-ассистированной радикальной простатэктомии. *Онкоурология*. 2021;17(3):121-128. Ramazanov K.K., Kolontarev K.B., Gens G.P., Govorov A.V., Vasilyev A.O., Sadcheko A.V., Alaverdyan A.I., Stroganov R.V., Skrupskiy K.S., Kim Yu.A., Shiryaev A.A., Pushkar D.Yu. Long-term oncological and functional results of robot-assisted radical prostatectomy. *Cancer Urology*. 2021;17(3):121-128. (In Russian). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-121-128
4. Fujimoto N, Shiota M, Tomisaki I, Minato A, Yahara K. Reconsideration on Clinical Benefit of Pelvic Lymph Node Dissection during Radical Prostatectomy for Clinically Localized Prostate Cancer. *Urol Int*. 2019;103(2):125-136. DOI: 10.1159/000497280
5. Колонтарев К. Б., Пушкарь Д. Ю., Ахвледиани Н.Д., Велиев Е.И., Говоров А.В., Дружинина Н.К., Дьяков, В.В., Зингеренко М.Б., Зырянов А.В., Ковылина М.В., Медведев В.Л., Мосоян М.С., Павлов В.Н., Серёгин А.А., Шептунов С.А. *Робот-ассистированная урология: на-*

- циональное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023.  
Kolontarev K.B., Pushkar D.Y., Akhvediani N.D., Veliev E.I., Govorov A.V., Druzhinina N.K., Dyakov V.V., Zingerenko M.B., Zyryanov A.V., Kovylyina M.V., Medvedev V.L., Mosoyan M.S., Pavlov V.N., Seregin A.A., Sheptunov S.A. *Robot-assisted urology: national handbook*. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. (In Russian).  
DOI: 10.33029/9704-7511-9-ROB-2023-1-464
6. Abdollah F, Cozzarini C, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, Bianchi M, Tutolo M, Salonia A, La Macchia M, Di Muzio N, Rigatti P, Montorsi F, Briganti A. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(2):624-629. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.2014
  7. Dell'Oglio P, Abdollah F, Suardi N, Gallina A, Cucchiara V, Vizzello D, Zafuto E, Cantiello F, Damiano R, Shariat S, Montorsi F, Briganti A. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol*. 2014;28(4):416-423. DOI: 10.1089/end.2013.0571
  8. Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, Hadjiev VI. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int*. 2014;92(3):300-305. DOI: 10.1159/000354323
  9. Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, Fossati N, Stabile A, De Visschere P, Borgmann H, Heidegger I, Steinkohl F, Kretschmer A, Marra G, Mathieu R, Surcel C, Tilki D, Tsaur I, Valerio M, Van den Bergh R, Ost P, Gontero P, Montorsi F, Briganti A; EAU-YAU Prostate Cancer Working Group. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *Eur Urol*. 2020;78(2):138-142. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.023
  10. Cacciamani GE, Maas M, Nassiri N, Ortega D, Gill K, Dell'Oglio P, Thalmann GN, Heidenreich A, Eastham JA, Evans CP, Karnes RJ, De Castro Abreu AL, Briganti A, Artibani W, Gill I, Montorsi F. Impact of Pelvic Lymph Node Dissection and Its Extent on Perioperative Morbidity in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(2):134-149. DOI: 10.1016/j.euo.2021.02.001
  11. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Roscigno M, Zanni G, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2006;50(5):1006-1013. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.08.015
  12. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T, Klein EA. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428-435. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.046
  13. Mottrie A, Van Migem P, De Naeyer G, Schatteman P, Carpentier P, Fonteyne E. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: oncologic and functional results of 184 cases. *Eur Urol*. 2007;52(3):746-750. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.02.029
  14. Stolzenburg JU, Wasserscheid J, Rabenalt R, Do M, Schwalenberg T, McNeill A, Constantinides C, Kallidonis P, Ganzer R, Liatsikos E. Reduction in incidence of lymphocele following extraperitoneal radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection by bilateral peritoneal fenestration. *World J Urol*. 2008;26(6):581-586. DOI: 10.1007/s00345-008-0327-3
  15. Lebeis C, Canes D, Sorcini A, Moinzadeh A. Novel Technique Prevents Lymphoceles After Transperitoneal Robotic-assisted Pelvic Lymph Node Dissection: Peritoneal Flap Interposition. *Urology*. 2015;85(6):1505-1509. DOI: 10.1016/j.urology.2015.02.034
  16. Lee M, Lee Z, Eun DD. Utilization of a Peritoneal Interposition Flap to Prevent Symptomatic Lymphoceles After Robotic Radical Prostatectomy and Bilateral Pelvic Lymph Node Dissection. *J Endourol*. 2020;34(8):821-827. DOI: 10.1089/end.2020.0073
  17. Stolzenburg JU, Arthanareeswaran VKA, Dietel A, Franz T, Liatsikos E, Kyriazis I, Ganzer R, Yaney K, Do HM. Four-point Peritoneal Flap Fixation in Preventing Lymphocele Formation Following Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol*. 2018;1(5):443-448. DOI: 10.1016/j.euo.2018.03.004
  18. Dal Moro F, Zattoni F, P.L.E.A.T.-Preventing Lymphocele Ensuring Absorption Transperitoneally: A Robotic Technique. *Urology*. 2017;110:244-247. DOI: 10.1016/j.urology.2017.05.031
  19. Bründl J, Lenart S, Stojanoski G, Gilfrich C, Rosenhammer B, Stolzlechner M, Ponholzer A, Dreissig C, Weikert S, Burger M, May M. Peritoneal Flap in Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(14):243-250. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0243
  20. Student V Jr, Tudos Z, Studentova Z, Cesak O, Studentova H, Repa V, Purova D, Student V. Effect of Peritoneal Fixation (PerFix) on Lymphocele Formation in Robot-assisted Radical Prostatectomy with Pelvic Lymphadenectomy: Results of a Randomized Prospective Trial. *Eur Urol*. 2023;83(2):154-162. Erratum in: *Eur Urol*. 2024;85(3):e95. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.07.027
  21. Gloger S, Ubrig B, Boy A, Leyh-Bannurah SR, Siemer S, Arndt M, Stolzenburg JU, Franz T, Oelke M, Witt JH. Bilateral Peritoneal Flaps Reduce Incidence and Complications of Lymphoceles after Robotic Radical Prostatectomy with Pelvic Lymph Node Dissection-Results of the Prospective Randomized Multicenter Trial ProLy. *J Urol*. 2022;208(2):333-340. DOI: 10.1097/JU.0000000000002693
  22. Котов С.В., Простомолотов А.О., Неменов А.А. Факторы риска развития лимфогенных осложнений после радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией. *Урология*. 2021;(3):114-121. Kotov S.V., Prostmolotov A.O., Nemenov A.A. Risk factors of developing lymphogenic complications after radical prostatectomy with lymph node dissection. *Urologia*. 2021;(3):114-121. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2021.3.114-121.
  23. Grande P, Di Piero GB, Mordasini L, Ferrari M, Würnschimmel C, Danuser H, Mattei A. Prospective Randomized Trial Comparing Titanium Clips to Bipolar Coagulation in Sealing Lymphatic Vessels During Pelvic Lymph Node Dissection at the Time of Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2017;71(2):155-158. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.006
  24. Abaza R, Henderson SJ, Martinez O. Robotic Vessel Sealer Device for Lymphocele Prevention After Pelvic Lymphadenectomy: Results of a Randomized Trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2022;32(7):721-726. DOI: 10.1089/lap.2021.0531
  25. Basourakos SP, Zhu A, Lewicki PJ, Ramaswamy A, Cheng E, Dudley V, Yu M, Karir B, Hung AJ, Khani F, Hu JC. Clipless Robotic-assisted Radical Prostatectomy and Impact on Outcomes. *Eur Urol Focus*. 2022;8(5):1176-1185. DOI: 10.1016/j.euf.2021.06.010
  26. Waldert M, Remzi M, Klätte T, Klingler HC. FloSeal reduces the incidence of lymphoceles after lymphadenectomies in laparoscopic and robot-assisted extraperitoneal radical prostatectomy. *J Endourol*. 2011;25(6):969-973. DOI: 10.1089/end.2010.0635
  27. Simonato A, Varca V, Esposito M, Venzano F, Carmignani G. The use of a surgical patch in the prevention of lymphoceles after extraperitoneal pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: a randomized prospective pilot study. *J Urol*. 2009;182(5):2285-2290. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.033

28. Gilbert DR, Angell J, Abaza R. Evaluation of Absorbable Hemostatic Powder for Prevention of Lymphoceles Following Robotic Prostatectomy With Lymphadenectomy. *Urology*. 2016;98:75-80. DOI: 10.1016/j.urology.2016.06.071
29. Garayev A, Aytaç Ö, Tavukcu HH, Atug F. Effect of Autologous Fibrin Glue on Lymphatic Drainage and Lymphocele Formation in Extended Bilateral Pelvic Lymphadenectomy in Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *J Endourol*. 2019;33(9):761-766. DOI: 10.1089/end.2018.0853

#### Сведения об авторах | Information about the authors

**Константин Сергеевич Скрупский | Konstantin S. Skrupskiy**

<https://orcid.org/0000-0001-6651-8142>; [89\\_sks@mail.ru](mailto:89_sks@mail.ru)

**Константин Борисович Колонтарев — д-р мед. наук, профессор | Konstantin B. Kolontarev — Dr.Sc.(Med), Full Prof.**

<https://orcid.org/0000-0003-4511-5998>; [kb80@yandex.ru](mailto:kb80@yandex.ru)

**Александр Викторович Говоров — д-р мед. наук, профессор | Aleksandr V. Govorov — Dr.Sc.(Med), Full Prof.**

<https://orcid.org/0000-0003-3299-0574>; [dr.govorov@gmail.com](mailto:dr.govorov@gmail.com)

**Владимир Валентинович Дьяков — канд. мед. наук | Vladimir V. Dyakov — Cand.Sc.(Med)**

<https://orcid.org/0009-0008-2961-1688>; [dr.diakov@gmail.com](mailto:dr.diakov@gmail.com)

**Андрей Михайлович Лукин | Andrey M. Lukin**

<https://orcid.org/0000-0001-5115-0234>; [look7in@yandex.ru](mailto:look7in@yandex.ru)

**Бекзод Искандарович Джумабаев | Bekzod I. Dzhumabaev**

<https://orcid.org/0009-0002-9820-9365>; [djumabaev\\_bek@mail.ru](mailto:djumabaev_bek@mail.ru)

**Дмитрий Юрьевич Пушкарь — д-р мед. наук, профессор, акад. РАН | Dmitry Yu. Pushkar — Dr.Sc.(Med), Full Prof., Acad. of the RAS**

<https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>; [pushkardm@mail.ru](mailto:pushkardm@mail.ru)

УДК 616.6-006:004.032.26

<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2024-12-4-91-101>

## Нейросети в онкоурологии

© Михаил П. Корчагин<sup>1</sup>, Александр В. Говоров<sup>1,2</sup>, Александр О. Васильев<sup>1,2</sup>, Игорь О. Грицков<sup>1</sup>, Дмитрий Ю. Пушкарь<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Российский университет медицины [Москва, Россия]

<sup>2</sup> Городская клиническая больница им. С. П. Боткина [Москва, Россия]

### Аннотация

В последние годы нейросети стали широко применяться во многих областях науки и медицины, включая онкологию. Одной из ключевых проблем в онкоурологии является точная и ранняя диагностика злокачественных новообразований. Нейросети позволяют анализировать множество медицинских данных и выявлять взаимосвязи между качественными и количественными признаками, что способствует более точной и своевременной диагностике. Более того, нейросети могут использоваться для прогнозирования прогрессирования опухоли, оценки эффективности лечения и оптимизации плана лечения для каждого пациента. В онкоурологии использование нейросетей предоставляет новые перспективы для диагностики, прогнозирования и лечения различных опухолей органов мочеполовой системы. В обзорной статье представлены способы применения нейросетей в онкоурологии. Приведены исследования, посвящённые использованию нейросетей для диагностики, прогнозирования и лечения онкологических заболеваний урологического профиля. Продемонстрированы преимущества и ограничения использования нейросетей в этой области и предложены возможные направления для будущих исследований. Сделаны выводы о том, что применение нейросетей в онкоурологии открывает горизонты для развития персонализированного подхода к диагностике и лечению онкологических заболеваний. Искусственный интеллект может стать мощным инструментом для улучшения прогнозирования результатов лечения пациентов, а также сокращения нежелательных побочных эффектов терапии. Внедрение нейросетей в онкоурологическую практику открывает новые возможности для улучшения работы, организации здравоохранения и качества оказания медицинской помощи пациентам.

**Ключевые слова:** онкоурология; урология; искусственные нейронные сети; искусственный интеллект; глубокое машинное обучение

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

**Вклад авторов:** М.П. Корчагин — разработка дизайна исследования, обзор литературы, анализ данных, написание текста рукописи; А.В. Говоров — разработка дизайна исследования, научное руководство, критический обзор; А.О. Васильев — анализ данных, научное редактирование, научное руководство; И.О. Грицков — анализ данных, научное редактирование; Д.Ю. Пушкарь — разработка дизайна исследования, научное руководство, критический обзор.

✉ **Корреспондирующий автор:** Михаил Павлович Корчагин; [mihailsun@mail.ru](mailto:mihailsun@mail.ru)

**Поступила в редакцию:** 11.04.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

**Для цитирования:** Корчагин М.П., Говоров А.В., Васильев А.О., Грицков И.О., Пушкарь Д.Ю. Нейросети в онкоурологии. *Вестник урологии.* 2024;12(4):91-101. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-91-101.

## Neural networks in oncology

© Mikhail P. Korchagin<sup>1</sup>, Alexander V. Govorov<sup>1,2</sup>, Alexander O. Vasiliev<sup>1,2</sup>, Igor O. Gritskov<sup>1</sup>, Dmitry Y. Pushkar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine [Moscow, Russian Federation]

<sup>2</sup> Botkin City Clinical Hospital [Moscow, Russian Federation]

### Abstract

In recent decades, neural networks have been widely applied in many fields of science and medicine. Accurate and early diagnosis of malignancies is a key challenge in oncology. Neural networks can analyse a wide range of medical data and identify relationships between qualitative and quantitative features. This allows for more precise and timely diagnoses. Moreover, they can be used to predict tumour progression, evaluate treatment effectiveness, and optimise treatment plans for each patient

In oncurology, the use of neural networks offers new perspectives for the diagnosis, prognosis, and treatment of various cancer conditions related to the urinary tract and male reproductive system. This review article explores how neural networks are being used in this field and present research into the use of neural networks for diagnosing, predicting the course and treating urological oncological diseases. The advantages and limitations of using neural networks in this field are demonstrated, and possible directions for future research are suggested. The application of neural networks in oncurology opens new horizons for the development of a personalised approach to diagnosing and treating oncological diseases. Artificial intelligence has the potential to become a powerful tool for improving the accuracy of patient outcome predictions and reducing undesirable side effects of therapy. Introducing neural networks into oncurological practice creates new opportunities for enhancing the work of healthcare organisations and improving the quality of care provided to patients. This can lead to better treatment outcomes and improved patient satisfaction.

**Keywords:** oncurology; urology; artificial neural networks; artificial intelligence; deep machine learning

**Financing.** The study had no sponsorship. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Authors contributions:** M.P. Korchagin — study design, literature review, drafting the manuscript, data analysis; A.V. Govorov — supervision, study design development, critical review; A.O. Vasiliev — data analysis, scientific editing, scientific guidance; I.O. Gritskov — data analysis, scientific editing; D.Yu. Pushkar — supervision, study design development, critical review.

✉ **Corresponding author:** M.P. Korchagin; mihailsun@mail.ru

**Received:** 04/11/2024. **Accepted:** 09/07/2024. **Published:** 26/08/2024.

**For citation:** Korchagin M.P., Govorov A.V., Vasiliev A.O., Gritskov I.O., Pushkar D.Yu. Neural networks in oncurology. *Urology Herald*. 2024;12(4):91-101. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-91-101.

## Введение

Онкологическая заболеваемость населения — проблема высокой социальной значимости современной медицины, являющаяся причиной смерти и инвалидизации населения развитых, а в последние годы и развивающихся стран, приводящая к значительной утрате трудоспособной части общества [1]. Онкоурология занимает особое место в онкологии. Несмотря на ежегодные успехи в лечении злокачественных новообразований мочеполовой системы, онкоурологи по-прежнему находятся в поиске новых методов диагностики, лечения новообразований, разрабатывают программы скрининга для выявления заболеваний на ранних стадиях [2]. Искусственная нейронная сеть (ИНС) является распространённым методом машинного обучения в технологии искусственного интеллекта, который быстро внедряется в различные области здравоохранения, в том числе и в онкоурологию [3]. Растущий интерес к искусственному интеллекту (ИИ) и машинному обучению (МО) отражается в увеличении числа исследований, финансировании грантовых проектов, стартапов в области здравоохранения [4]; появляется литература по применению ИИ в урологической практике [5].

Искусственный интеллект — это термин, используемый в вычислительной технике для описания способности компьютерной программы выполнять задачи, поставлен-

ные специалистом, такие как обсуждение, рассуждение и обучение. Он также включает такие процессы, как адаптация, сенсорное понимание и взаимодействие. Проще говоря, традиционные вычислительные алгоритмы — это программы, которые следуют набору правил и последовательно выполняют одну и ту же задачу. С другой стороны, ИИ изучает правила (функции) посредством обучения (вводных) данных. В недалёком будущем ИИ может значительно изменить систему здравоохранения, производя новые концептуальные решения из огромного количества цифровых данных, полученных в ходе диагностики и/или лечения пациентов [6]. Он использует огромные объёмы полученных данных для решения заранее определённых задач. Система способна к самообучению, используя алгоритмы, которые могут автономно модифицировать себя до тех пор, пока не будет оптимизирован желаемый результат, как в случае глубокого обучения [7]. Благодаря быстрому развитию программных и аппаратных технологий, ИИ стал применяться в различных технических областях, таких как сельское хозяйство, дорожное движение, всемирной сети Интернет, робототехнике и др. [8]. Анализ публикационной активности баз данных Pubmed по ключевому слову «искусственный интеллект в медицине» показал кратное увеличение за последние 20 лет. Интеграция ИИ в автоматизированные решения прикладных

задач в медицине происходит за счёт высокой точности работы новой технологии. Как в головном мозге, алгоритмы нейронных сетей строятся из искусственно созданных нейронов, или «узлов». Узлы, соединённые в параллельные структуры, именуется слоями. В основе работы алгоритмов лежит извлечение знаний из данных и оптимизация сети за счёт усиления взвешенных связей, которые могут классифицировать объекты или даже предсказывать результаты. Таким образом, нейронные сети способны вычислять сложные и нелинейные взаимодействия между данными, которые часто непросто вычислить при помощи обычного линейного статистического анализа [9].

Основные области применения ИИ в биомедицине можно разделить на четыре категории. Первые три предназначены для эффективной обработки больших баз данных и обеспечения быстрого доступа к решению поставленных задач, связанных с оказанием медицинской помощи. Наиболее остро потребность в скорейшей интеграции ИИ в биомедицину связана с диагностикой заболеваний (последняя категория применения ИИ). В последние десятилетия в этой области был сделан ряд интересных прорывов. Благодаря ИИ специалисты способны проводить более раннюю и точную диагностику различных заболеваний [10]. Один из основных классов диагностики основан на диагностике *in vitro* с использованием биосенсоров или биочипов. Например, экспрессия генов, которая является важным диагностическим инструментом, может быть проанализирована с помощью машинного обучения, в котором ИИ интерпретирует данные микрочипа для классификации и обнаружения аномалий [11]. Новая точка приложения ИИ — классификация данных раковых микрочипов для диагностики рака [12], определившая основной вектор развития в диагностике и прогнозировании. Другой важный класс диагностики заболеваний основан на обработке медицинских сигналов (одномерных, например, при электроэнцефалографии, электромиографии и электрокардиографии) и изображений (двумерных, например, при ультразвуковом исследовании, магнитно-резонансной или компьютерной томографии) [13]. Внедрение технологий ИИ в портативные ультразвуковые устройства позволяет сократить

«кривую» обучения, особенно у начинающих специалистов [14]. В дополнение ко всему прочему, по мнению S. Safdar et al. (2018), ИИ оказывает неоценимую помощь врачам, снижая нагрузку на персонал за счёт повышения точности диагностики и облегчения принятия решений в выборе той или иной тактики лечения [15].

С учётом важности ИИ и его влияния на медицинскую практику грамотность врачей любой специальности имеет ключевую роль. Неосведомлённость в данном вопросе может ограничить и замедлить развитие данной технологии, понизить качество критического потребления ИИ [16]. Осведомлённость в вопросе ИИ, МО, глубокого обучения, различий алгоритмов нейронных сетей, а также точек приложения данной технологии в онкологии значительно повысит экспертность современного онкоуролога, так как ИИ неизбежно изменит здравоохранение в том виде, в каком мы его знаем [17].

**Цель исследования.** Изучить текущее состояние исследований в области применения нейросетей в онкоурологии, включая основные методы, модели и алгоритмы, используемые в этих исследованиях, а также применение нейронных сетей в онкоурологической практике. Обобщить результаты исследований, представленные в литературе, и выделить наиболее перспективные направления развития и применения нейросетей в онкоурологии.

#### **Алгоритм литературного поиска**

При поиске литературных публикаций были проанализированы базы данных PubMed, Scopus, Web of Science по ключевым запросам «oncology», «urology», «cancer urology», «neural network», «artificial intelligence» в период с 2013 по 2023 год.

#### **Фундаментальные понятия: искусственный интеллект (ИИ), машинное обучение (МО), глубокое обучение (DL), архитектуры нейросетей**

Алгоритмы нейронной сети — подкласс в иерархии ИИ, который объединяет в себе сам искусственный интеллект, машинное обучение и глубокое обучение. ИИ описывает алгоритмы, которые требуют затрат человеческого интеллекта. Машинное обучение (МО) — это подкласс ИИ, создающий алгоритмы с возможностью к самообуче-

нию. Глубокое обучение является следующей ступенью в иерархии. Оно способно самостоятельно подбирать функции для вычисления поставленных задач. Большинство алгоритмов глубокого обучения основаны на искусственных нейронных сетях [18]. Как и в биологической нервной системе, искусственные нейронные сети состоят из нейронов (особых вычислительных единиц). Искусственный нейрон получает входные сигналы  $x_1, x_2, \dots, x_n$ , которые умножаются на силу синапсов, именуемую весами ( $w$ ). Подобно потенциалу действия в нейроне, выход функции активации запускается за счёт взвешенной суммы его входных данных [19]. В настоящее время в программировании нейронных сетей создано большое количество вариантов архитектур нейронных сетей, от которых зависят функционал и прикладное использование. Первой моделью нейросети был перцептрон, предложенный американским нейрофизиологом Frank Rosenblatt в 1958 году. Идея компьютерной модели состояла в том, что поступающие от двух датчиков сигналы передаются ассоциативным элементам, а затем реагирующим элементам. Таким образом, перцептроны позволяют создать набор «ассоциаций» между входными стимулами и необходимой реакцией на выходе. Из-за недостатков, связанных с невозможностью выполнять ряд логических операций, перцептрон требовал доработки. Одним из решений было введение скрытого слоя, особого фильтра, состоящего из подключённых последовательно дополнительных перцептронов. Основным отличием глубокой сети (Deep Feed Forward) является наличие нескольких скрытых слоёв. Интересной разновидностью архитектуры нейросетей является Auto Encode: результатом обучения его выход должен стать его входом, а для того, чтобы сеть не пробрасывала значения и выполняла поставленные задачи, размеры её внутреннего слоя уменьшают. Зачастую после обучения Auto Encode использует не выход нейросети, а именно её скрытый слой. Принципиально другую структуру имеет сеть Hopfield Network: каждый из её нейронов является как входом, так и выходом. Основная идея сети Hopfield Network — сделать её независимой от порядка входных данных. Рекуррентные сети (Recurrent Neural Network) стали первой попыткой дать нейронным сетям

механизм памяти. Рекуррентный нейрон получает, помимо предыдущего слоя, своё состояние в предыдущий момент времени. Доработанной моделью стали архитектуры долговременной и краткосрочной памяти (Long / Short Term Memory) со следующими функциями: стирание информации, фильтр обновления для запоминания информации и фильтр вывода для определения информации, которая будет передаваться на выходе из нейрона. Таким образом, сеть самостоятельно решает, какую информацию записать для дальнейшего использования, а какую стереть. Для работы с большим объёмом данных, в особенности для обработки изображений, состоящих из пикселей, были созданы свёрточные нейросети (Deep Convolutional Network). Первые слои такой сети сжимают информацию, а потом перцептрон обрабатывает сжатую информацию и выдаёт ответ. Первые слои состоят из свёрточных фильтров и матричных объединений. Свёрточный фильтр сворачивает квадратный блок изображения в точку, производя ряд математических операций, а матрица объединения выбирает максимальное значение. Развёртывающие нейронные сети (Deconvolutional Network) работают в обратном порядке. Нужно понимать, что описанные выше архитектуры являются базовыми и всегда можно создать свою гибридную сеть под определённую задачу, не похожую ни на одну.

### Применение ИИ при раке предстательной железы

В последние годы бурно развивающееся новое направление углублённого анализа цифровых изображений (радиомика) с использованием ИИ в корне изменило качество диагностики рака предстательной железы (РПЖ).

Проблематика диагностического поиска РПЖ крылась в мультифокальности поражения и наличии гетерогенного распределения гистологического рисунка, а значит, и оценка по Глиссону у одного и того же пациента могла быть различной. Виды медицинской визуализации, такие как УЗИ, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), гибридные методы — ПЭТ / КТ, ПЭТ / ОФЭКТ,

ПЭТ / МРТ, а также мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) порой не всегда способны оценить размер патологической опухоли, особенно при поражениях с более низкими показателями PI-RADS и меньшим размером. Неоднородность опухоли и ограничения видов медицинской визуализации, наряду с ложноотрицательными результатами биопсии, приводят к расхождениям между классом биопсии опухоли и окончательной патологической оценкой всего органа после радикальной простатэктомии [20 – 22].

Радиомика — гибридный аналитический процесс, способный определять корреляции характеристик цифрового изображения тканей, в том числе и опухолевых, и включает в себя сбор данных и предварительную обработку, сегментацию опухоли, обнаружение и извлечение данных, моделирование, статистическую обработку и проверку (валидацию) данных. Биомаркеры изображений, полученные методами машинного обучения, подбираются алгоритмами автоматически. Наиболее популярными алгоритмами в радиомике являются регрессия, различные виды решающих деревьев и нейронные сети [23]. Радиомика обеспечивает объективную количественную оценку неоднородности опухоли путём распределения и взаимосвязи уровней пикселей или вокселей серого в изображении. Итог анализа — построение стандартизированной прогностической модели для определения клинических результатов с выбранными функциями [24]. Именно выбор методологии моделирования и определение оптимальных методов машинного обучения за счёт заданных алгоритмов систем являются решающим шагом в получении клинически значимых результатов [25]. В своём обзоре L.A. Mata et al. (2021) продемонстрировали механизм установления радиолого-патологической корреляции путём совмещения гистологических данных после радикальной простатэктомии и снимков мпМРТ, что в перспективе рождает снижение вероятности различной оценки результатов одного и того же исследования как среди радиологов, так и среди патологоанатомов [26]. Совмещение радиомики и гистологических снимков повышает клиническую эффективность и интерпретацию результатов диагностики для выбора правильной стратегии лечения, стратификации риска заболева-

ния и последующего должного наблюдения за пациентом [27].

Отдельного интереса заслуживает внедрение нейронных сетей в систему цифровой патологии (DP) в диагностике РПЖ. Оцифровка гистопатологических изображений даёт возможность внедрить ИИ и облегчить работу патоморфологам. Интегрированная идентификация опухоли и автоматическая оценка минимизируют участие гистологов, уменьшая риск ошибок [28]. Paige Prostate Alpha — это новая технология, основанная на слабо контролируемом алгоритме глубокого обучения, которая помогает патоморфологам точно и эффективно диагностировать РПЖ. В своей работе P. Raciti et al. (2020) продемонстрировали статистически значимое увеличение чувствительности диагностики РПЖ с использованием технологии Paige Prostate Alpha без значимого снижения специфичности. Цифровой помощник с поддержкой ИИ демонстрирует значительные преимущества, снижая частоту пропуска хорошо дифференцированных видов рака, которые часто имитируют доброкачественные новообразования простаты [29].

A. Chatrian et al. (2021) был предложен новый цифровой помощник для уроморфолога, использующий алгоритмы ИИ при оценке неоднозначных случаев, когда приходится прибегать к иммуногистохимии [30].

Оценка качества жизни в онкологии с каждым годом становится все более актуальной проблемой, требующей обсуждения и поиска новых решений [31]. ASCAPE — первый исследовательский проект, который на основе опросника IPSS / L с использованием ИИ разрабатывает персонализированную стратегию наблюдения за пациентами с раком предстательной железы [32].

### Применение ИИ при раке мочевого пузыря

Рак мочевого пузыря (РМП) является десятым, наиболее часто диагностируемым, видом рака во всем мире [33]. Цистоскопия остаётся золотым стандартом первоначальной диагностики РМП [34]. Точное обнаружение опухоли при цистоскопии имеет решающее значение для улучшения качества трансуретральной резекции рака мочевого пузыря и уменьшения частоты рецидива.

X. Jia et al. (2023) продемонстрировали эффективность сверхточной нейронной сети CystoNet-T, улучшающей производительность стандартной цистоскопии в белом свете путём автоматизации обнаружения опухолевого новообразования [35].

Широко распространённый метод обработки изображения при помощи нейросетей и анализа их качественного содержания использовался в нескольких методиках диагностической цистоскопии, при которой ИНС успешно дифференцировали опухоли мочевого пузыря [36 – 38]. T.C. Chang et al. (2023) продемонстрировали интеграцию нейронной сети CystoNet-T в процедуру диагностической цистоскопии в белом свете и трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря. По результатам исследования было проведено 55 процедур: 21 цистоскопия и 34 ТУР. Специфичность выявления опухоли при цистоскопии с применением нейронной сети составила 98,8%. Для ТУР чувствительность выявления опухоли мочевого пузыря составила 52,9%, а специфичность — 95,4%. Представленное авторами пилотное исследование демонстрирует целесообразность использования нейронной сети CystoNet-T в режиме реального времени в целях повышения диагностической точности цистоскопии и качества хирургического лечения [39]. Целью работы J.W. Yoo et al. (2022) стала оценка эффективности ИИ в диагностике рака мочевого пузыря при WLC (White light cystoscopy) и NBI-цистоскопии (Narrow Band Imaging), а также прогнозирование степени дифференцировки опухоли в зависимости от её цвета, с использованием метода красный / зелёный / синий (RGB). В ретроспективном исследовании было проанализировано 10 991 цистоскопических изображений с подозрительными опухолями мочевого пузыря с использованием сверхточной нейронной сети (CNN). Чувствительность, специфичность и точность диагностики составили 95,0%, 93,7% и 94,1% соответственно. Диагностика выявления опухолей с использованием ИИ была высокой, нейросети смогли различать степень дифференцировки опухоли, основываясь на её цвете [40].

При помощи подобных систем (ИНС совместно с обработкой МРТ-изображений) теперь возможно стадирование рака мочевого пузыря. 3D-текстурные особенности, полученные из карт интенсивности и про-

изводных высокого порядка, могут отражать гетерогенные раковые ткани. Функции текстуры, оптимально подобранные вместе с аугментацией образца, улучшают эффективность дифференцирования карцином мочевого пузыря, что позволяет неинвазивно стадировать опухоли перед оперативным вмешательством [41].

### Применение ИИ при раке почки

Небольшие доброкачественные опухоли почки бывает сложно отличить от злокачественных, основываясь исключительно на стандартной технологии визуализации [42]. В наши дни не существует ни рентгенологических, ни клинических паттернов, способных с высокой долей вероятности предсказать патоморфологию новообразования почек. С недавнего времени разработаны алгоритмы нейронных сетей, позволяющие анализировать клинические данные и полученные изображения (КТ, МРТ и пр.), для прогнозирования и выбора правильной тактики лечения заболевания. Система автоматической классификации изображений КТ с использованием глубокого обучения, представленная в работе M. Pedersen (2020), облегчает дифференцировку онкоцитомы от почечно-клеточной карциномы, основываясь на неинвазивной технологии визуализации. Использованная в данном исследовании сверхточная нейронная сеть (CNN) и технология глубокого обучения продемонстрировали 90% точность и 98% специфичность в выявлении новообразований почек, что может способствовать пересмотру методов диагностики рака почки [43].

H. Zheng (2004) предложил метод диагностики ранней стадии почечно-клеточного рака почки с использованием оценки метаболизма сыворотки при помощи ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и самоорганизующихся карт Kohonen (SOM) [44]. SOM — тип искусственной нейронной сети, способный к самообучению с учётом сложных и высокомерных данных с помощью проецирования информации в двумерную визуальную карту [45]. Авторы обучили и проверили модель SOM, используя данные метаболизма сыворотки 104 участников, включая здоровых людей и пациентов с ранней стадией почечно-клеточного рака почки. В исследовании было доказано, что SOM может точно предсказать раннюю ста-

дию почечно-клеточного рака почки с точностью 94,74%, а также может быть использована для оценки послеоперационного метаболического восстановления [44].

Алгоритм, способный дифференцировать подтипы почечно-клеточного рака с помощью обработки и градации серого цвета в снимках кортико-медуллярной фазы компьютерной томографии, был представлен в Стамбуле (Турция). Проверку данного метода обследования также проводили при помощи сравнения его результатов с гистологическим заключением после чрескожной биопсии почечной ткани. В эксперименте также сравнивали две разные модели обучения нейросетей, а по результатам тестов была показана 100% специфичность [46]. Отдельно от вышеописанного алгоритма, но используя те же принципы машинного обучения, Z. Feng et al. (2017) было написано программное обеспечение для дифференцировки при помощи компьютерной томографии ангиомиолипомы почки. Данный метод также продемонстрировал высокие показатели специфичности и чувствительности (87,8% и 100% соответственно при AUC 0,955) [47].

### Применение ИИ при раке яичка

Опухоли яичка относительно редки, они составляют лишь 1% новообразований и 5% урологических опухолей у мужчин. В последние годы начинают появляться работы по изучению применения радиомики для визуализации опухолей яичка [48 – 49]. В. Baessler et al. (2020) предложили алгоритм машинного обучения для дифференцировки «доброкачественных» (некротических) и «злокачественных» (тератомных) лимфатических узлов, используя КТ-сканы пациентов с метастатическими несеминомными опухолями яичка после химиотерапии [50]. J. Lewin et al. (2018) разработали модель классификатора «доброкачественных» и «злокачественных» лимфатических узлов пациентов с метастатическими опухолями яичка путём сочетания функций радиомики с уже установленными клиническими биомаркерами до химиотерапии. Данный алгоритм прогностической радиомики имел в исследовании дискриминационную точность 72%, которая улучшилась до 88% после учёта клинических предикторов [51]. Помимо онкоурологии, радиомика продемонстрировала потенциал и в соз-

дании надёжных биомаркеров для оценки функции гонад. С её помощью стала возможной оценка функции яичек in vivo [52]. В систематическом обзоре S.C. Fanni et al. (2023) была проведена оценка современного состояния радиомики в визуализации яичек. После проведённого анализа 6 исследований, часть из которых были проспективными, авторы пришли к выводу, что радиомика в визуализации яичек является многообещающей областью исследований. Инвазивные процедуры в виде биопсии яичка имеют свои ограничения в предоперационной диагностике рака яичек. Исследования в области радиомики способны закрыть этот пробел [53].

### Возможности ИИ в обучении хирургов, автономная робот-ассистированная хирургия

Кривая обучения — важнейшая концепция в освоении мануальных навыков, характеризующаяся периодом улучшения производительности и качества манипуляций с течением времени, выходя на фазу плато [54]. Хирурги с меньшим опытом склонны к неблагоприятным исходам, совершению ошибок, что требует создания более безопасной модели обучения. В наши дни начинают появляться программы обучения молодых хирургов на основе ИИ, которые обладают рядом преимуществ. Снизить воздействие на пациента возможно с использованием симуляции. Модель на основе ИИ, которая обеспечивает обратную связь и постепенно увеличивает сложность случая в соответствии с уровнем обучаемого, может снизить риск осложнений на момент освоения навыков до минимума. Такая программа позволяет начинающему специалисту на начальных этапах совершить ошибки, не подвергая опасности здоровье пациента [55].

Помимо снижения влияния на пациента, симуляция позволяет отработать ту или иную хирургическую технику много раз, «проиграть» различные варианты событий и рассмотреть нестандартные случаи. Такая возможность, помимо своей безопасности, привлекательна и с экономической точки зрения [56]. Важную роль в обучении играет компетентная оценка освоенных хирургом навыков [5]. Роботизированная хирургия стала основной платформой автономного подсчёта и анализа очков

на основе машинного обучения, позволяющей разрабатывать новые стратегии и собирать реестр кривых обучения хирургов с оценкой хирургических навыков [57]. A.J. Hung et al. (2018) в своём 5-летнем многоцентровом исследовании продемонстрировали автономные показатели производительности и новые алгоритмы МО для оценки качества хирургических навыков, а также прогнозирование клинических результатов в роботизированной хирургии. Данные были получены в результате анализа использования инструментов во время робот-ассистированных операций в реальном времени. Это позволило идентифицировать паттерны движений и оценить уровень компетентности операторов. Авторам удалось соотнести уровень компетентности хирургических техник с результатами лечения пациентов, благодаря чему данная модель может быть использована для обеспечения индивидуального обучения [58].

Благодаря стремительному росту интереса к ИИ и его внедрению в различные сферы медицины, в том числе и в хирургическую практику, мы приближаемся к эре автономной, интеллектуальной роботизированной хирургии. Интеллектуальный робот будет способен распознавать органы, ткани и хирургические мишени для выполнения различного спектра задач, которые будут выполняться под контролем хирурга либо автоматически, дополняя работу чело-

века. Облачные сервисы для хранения данных, высокоскоростной интернет с мгновенным обменом информацией, а также опыт ведущих хирургов из различных центров земного шара способны создать идеальную модель глубокого обучения, способную самообучаться и помогать хирургам в решении множества задач [59]. Первая попытка систематизировать исследования в области автономной роботизированной хирургии была предпринята в 2017 году G.Z. Yang et al. Авторы разделили автономность, которую может достичь хирургический робот, на шесть уровней (табл.) [60].

Робот-ассистированные системы, управляемые ИИ, помогают в предоперационном планировании, в интерпретации интраоперационной информации, а также в автономном выполнении этапов операции, тем самым повышая точность, безопасность и подготовку хирургов на благо пациентов и медицинского сообщества [61]. The American College of Surgeons опубликовал в июне 2023 года доклад, посвящённый кардинальным изменениям в хирургии, связанным с внедрением ИИ. Большинство экспертов в области роботизированной хирургии и ИИ сходятся во мнении, что врачи-хирурги вряд ли когда-нибудь будут полностью заменены автономными робот-ассистированными системами. Технология призвана помогать, а не заменять хирурга в принятии и выполнении задач [62].

**Таблица.** Уровни автономности роботизированной хирургии

Уровни автономности	Характеристики
Уровень 0	Отсутствие автономии – вся работа контролируется исключительно хирургом, точно имитируя его движения и выполняя задачи
Уровень 1	Помощь в работе – направление движений хирурга или виртуальная помощь в визуализации места операции – технологии, обеспечивающие автономность: датчики считывания тканей, отслеживания инструментов и движения глаз
Уровень 2	Автономия ряда задач – самостоятельное выполнение конкретных задач, порученных хирургом: ретракция тканей, абляция, наложение швов и т.д.
Уровень 3	Условная автономия – планирование операции, понимание её хода и выполнение конкретных задач – управление роботом переходит от хирурга к роботизированной системе во время выполнения работы
Уровень 4	Высокая степень автономии – интерпретация предоперационной и интраоперационной информации, разработка плана и автономное его выполнение, внесение в него необходимых коррективов – система находится под наблюдением хирурга
Уровень 5	Полная автономия – самостоятельное выполнение операций без участия человека

### Выводы

- Нейронные сети с каждым годом расширяют свои возможности применения в онкоурологии, а с ними растёт интерес к внедрению ИИ и машинного обучения в различные области медицины.
- Спектр потенциального применения нейронных сетей в онкоурологии огромен — от медицинского обучения до диагностики заболеваний, разработки персонализированного подхода к терапии и создания нового поколения роботических систем.
- Система, потенциально улучшающая результаты хирургических вмешательств

и уменьшающая хирургические осложнения, обеспечивает преимущества как пациентам, так и начинающим хирургам.

- Роботизированная хирургия является идеальной моделью для разработки программ на основе ИИ, поскольку она обеспечивает всестороннюю регистрацию движений хирургов, а также постоянную визуализацию инструментов.

- Грамотность врачей любой специальности в осознании важности влияния ИИ на медицинскую практику имеет ключевую роль в скорости развития и внедрения данной технологии, повышении качества использования нейронных сетей.

### Список литературы | References

1. Orudzhev AA, Breusov AV. Dynamics of urological morbidity of the Central Federal District population (Russian Federation) in 2013-2017. *Russian Open Medical Journal*. 2020;9:e0108. DOI: 10.15275/rusomj.2020.0108
2. Gareev I, Gileva Y, Dzidzaria A, Beylerli O, Pavlov V, Agaverdiev M, Mazorov B, Biganyakov I, Vardikyan A, Jin M, Ahmad A. Long non-coding RNAs in oncurology. *Noncoding RNA Res*. 2021;6(3):139-145. DOI: 10.1016/j.ncrna.2021.08.001
3. Shahid N, Rappon T, Berta W. Applications of artificial neural networks in health care organizational decision-making: A scoping review. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212356. DOI: 10.1371/journal.pone.0212356
4. Kolachalama VB, Garg PS. Machine learning and medical education. *NPJ Digit Med*. 2018;1:54. DOI: 10.1038/s41746-018-0061-1
5. Chen J, Remulla D, Nguyen JH, Dua A, Liu Y, Dasgupta P, Hung AJ. Current status of artificial intelligence applications in urology and their potential to influence clinical practice. *BJU Int*. 2019;124(4):567-577. Erratum in: *BJU Int*. 2020;126(5):647. DOI: 10.1111/bju.14852
6. Drukker L, Noble JA, Papageorghiou AT. Introduction to artificial intelligence in ultrasound imaging in obstetrics and gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(4):498-505. DOI: 10.1002/uog.22122
7. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436-444. DOI: 10.1038/nature14539
8. Miller DD, Brown EW. Artificial Intelligence in Medical Practice: The Question to the Answer? *Am J Med*. 2018;131(2):129-133. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.10.035
9. Lancashire LJ, Lemetre C, Ball GR. An introduction to artificial neural networks in bioinformatics—application to complex microarray and mass spectrometry datasets in cancer studies. *Brief Bioinform*. 2009;10(3):315-329. DOI: 10.1093/bib/bbp012
10. Sajda P. Machine learning for detection and diagnosis of disease. *Annu Rev Biomed Eng*. 2006;8:537-565. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.8.061505.095802
11. Molla M, Waddell M, Page D, Shavlik J. Using Machine Learning to Design and Interpret Gene-Expression Microarrays. *AIMag*. 2004;25(1):23. DOI: 10.1609/aimag.v25i1.1745
12. Shi TW, Kah WS, Mohamad MS, Moorthy K, Deris S, Sjaugi MF, Omatu S, Corchado JM, Kasim S. A review of gene selection tools in classifying cancer microarray data. *Curr Bioinform*. 2017;12(3):202-212. DOI: 10.2174/1574893610666151026215104
13. Elkin PL, Schlegel DR, Anderson M, Komm J, Ficheur G, Bisson L. Artificial Intelligence: Bayesian versus Heuristic Method for Diagnostic Decision Support. *Appl Clin Inform*. 2018;9(2):432-439. DOI: 10.1055/s-0038-1656547
14. Rong G, Mendez A, Assi EB, Zhao B, Sawan M. Artificial Intelligence in Healthcare: Review and Prediction Case Studies. *Engineering*. 2020;6(3):291-301. DOI: 10.1016/j.eng.2019.08.015
15. Safdar S, Zafar S, Zafar N, Khan NF. Machine learning based decision support systems (DSS) for heart disease diagnosis: a review. *Artif Intell Rev*. 2018;50:597-623. DOI: 10.1007/s10462-017-9552-8
16. Long D., Magerko B. What Is AI Literacy? Competencies and Design Considerations. CHI '20: Proceedings of the 2020 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems. 2020:1-16. DOI: 10.1145/3313831.3376727
17. Briganti G, Le Moine O. Artificial Intelligence in Medicine: Today and Tomorrow. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:27. DOI: 10.3389/fmed.2020.00027
18. Chartrand G, Cheng PM, Vorontsov E, Drozdal M, Turcotte S, Pal CJ, Kadoury S, Tang A. Deep Learning: A Primer for Radiologists. *Radiographics*. 2017;37(7):2113-2131. DOI: 10.1148/rg.2017170077
19. Soffer S, Ben-Cohen A, Shimon O, Amitai MM, Greenspan H, Klang E. Convolutional Neural Networks for Radiologic Images: A Radiologist's Guide. *Radiology*. 2019;290(3):590-606. DOI: 10.1148/radiol.2018180547
20. Cohen MS, Hanley RS, Kurteva T, Ruthazer R, Silverman ML, Sorcini A, Hamawy K, Roth RA, Tuerk I, Libertino JA. Comparing the Gleason prostate biopsy and Gleason prostatectomy grading system: the Lahey Clinic Medical Center experience and an international meta-analysis. *Eur Urol*. 2008;54(2):371-381. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.03.049
21. Liu Z, Wang S, Dong D, Wei J, Fang C, Zhou X, Sun K, Li L, Li B, Wang M, Tian J. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics*. 2019;9(5):1303-1322. DOI: 10.7150/thno.30309

22. Avanzo M, Stancanello J, El Naqa I. Beyond imaging: The promise of radiomics. *Phys Med*. 2017;38:122-139. DOI: 10.1016/j.ejmp.2017.05.071
23. Chaddad A, Kucharczyk MJ, Daniel P, Sabri S, Jean-Claude BJ, Niazi T, Abdulkarim B. Radiomics in Glioblastoma: Current Status and Challenges Facing Clinical Implementation. *Front Oncol*. 2019;9:374. DOI: 10.3389/fonc.2019.00374
24. Song J, Yin Y, Wang H, Chang Z, Liu Z, Cui L. A review of original articles published in the emerging field of radiomics. *Eur J Radiol*. 2020;127:108991. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.108991
25. Liberini V, Laudicella R, Balma M, Nicolotti DG, Buschiazzo A, Grimaldi S, Lorenzon L, Bianchi A, Peano S, Bartolotta TV, Farsad M, Baldari S, Burger IA, Huellner MW, Papaleo A, Deandrei D. Radiomics and artificial intelligence in prostate cancer: new tools for molecular hybrid imaging and theragnostics. *Eur Radiol Exp*. 2022;6(1):27. DOI: 10.1186/s41747-022-00282-0
26. Mata LA, Retamero JA, Gupta RT, García Figueras R, Luna A. Artificial Intelligence-assisted Prostate Cancer Diagnosis: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2021;41(6):1676-1697. DOI: 10.1148/rg.2021120020
27. Cuocolo R, Cipullo MB, Stanzione A, Romeo V, Green R, Cantoni V, Ponsiglione A, Ugga L, Imbriaco M. Machine learning for the identification of clinically significant prostate cancer on MRI: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020;30(12):6877-6887. DOI: 10.1007/s00330-020-07027-w
28. Rakovic K, Colling R, Browning L, Dolton M, Horton MR, Protheroe A, Lamb AD, Bryant RJ, Scheffer R, Crofts J, Stanislaus E, Verrill C. The Use of Digital Pathology and Artificial Intelligence in Histopathological Diagnostic Assessment of Prostate Cancer: A Survey of Prostate Cancer UK Supporters. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(5):1225. DOI: 10.3390/diagnostics12051225
29. Raciti P, Sue J, Ceballos R, Godrich R, Kunz JD, Kapur S, Reuter V, Grady L, Kanan C, Klimstra DS, Fuchs TJ. Novel artificial intelligence system increases the detection of prostate cancer in whole slide images of core needle biopsies. *Mod Pathol*. 2020;33(10):2058-2066. DOI: 10.1038/s41379-020-0551-y
30. Chatrian A, Colling RT, Browning L, Alham NK, Sirinukunwattana K, Malacrino S, Haghighat M, Aberdeen A, Monks A, Moxley-Wyles B, Rakha E, Snead DRJ, Rittscher J, Verrill C. Artificial intelligence for advance requesting of immunohistochemistry in diagnostically uncertain prostate biopsies. *Mod Pathol*. 2021;34(9):1780-1794. DOI: 10.1038/s41379-021-00826-6
31. Osoba D. Current applications of health-related quality-of-life assessment in oncology. *Support Care Cancer*. 1997;5(2):100-104. DOI: 10.1007/BF01262565
32. Tzelvels L, Manolitsis I, Varkarakis I, Ivanovic M, Kokkonidis M, Useiros CS, Kosmidis T, Muñoz M, Grau I, Athanatos M, Vizitiu A, Lampropoulos K, Koutsouri T, Stefanatou D, Perrakis K, Stratigaki C, Autexier S, Kosmidis P, Valachis A. Artificial intelligence supporting cancer patients across Europe-The ASCAPE project. *PLoS One*. 2022;17(4):e0265127. DOI: 10.1371/journal.pone.0265127
33. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. *Geneva, Switzerland: World Health Organization*; 2021.
34. Ahmadi H, Duddalwar V, Daneshmand S. Diagnosis and Staging of Bladder Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(3):531-541. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.02.004
35. Jia X, Shkoliar E, Laurie MA, Eminaga O, Liao JC, Xing L. Tumor detection under cystoscopy with transformer-augmented deep learning algorithm. *Phys Med Biol*. 2023;68(16):10.1088/1361-6560/ace499. DOI: 10.1088/1361-6560/ace499
36. Ikeda A, Nosato H, Kochi Y, Kojima T, Kawai K, Sakanashi H, Murakawa M, Nishiyama H. Support System of Cystoscopic Diagnosis for Bladder Cancer Based on Artificial Intelligence. *J Endourol*. 2020;34(3):352-358. DOI: 10.1089/end.2019.0509
37. Lorencin I, Anđelić N, Španjol J, Car Z. Using multi-layer perceptron with Laplacian edge detector for bladder cancer diagnosis. *Artif Intell Med*. 2020;102:101746. DOI: 10.1016/j.artmed.2019.101746
38. Eminaga O, Eminaga N, Semjonow A, Breil B. Diagnostic Classification of Cystoscopic Images Using Deep Convolutional Neural Networks. *JCO Clin Cancer Inform*. 2018;2:1-8. DOI: 10.1200/CCI.17.00126
39. Chang TC, Shkoliar E, Del Giudice F, Eminaga O, Lee T, Laurie M, Seufert C, Jia X, Mach KE, Xing L, Liao JC. Real-time Detection of Bladder Cancer Using Augmented Cystoscopy with Deep Learning: a Pilot Study. *J Endourol*. 2023. Epub ahead of print. DOI: 10.1089/end.2023.0056
40. Yoo JW, Koo KC, Chung BH, Baek SY, Lee SJ, Park KH, Lee KS. Deep learning diagnostics for bladder tumor identification and grade prediction using RGB method. *Sci Rep*. 2022;12:17699. DOI: 10.1038/s41598-022-22797-7
41. Xu X, Zhang X, Tian Q, Zhang G, Liu Y, Cui G, Meng J, Wu Y, Liu T, Yang Z, Lu H. Three-dimensional texture features from intensity and high-order derivative maps for the discrimination between bladder tumors and wall tissues via MRI. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2017;12(4):645-656. DOI: 10.1007/s11548-017-1522-8
42. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders P, Powles T, Staehler M, Volpe A, Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015;67(5):913-924. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005
43. Pedersen M, Andersen MB, Christiansen H, Azawi NH. Classification of renal tumour using convolutional neural networks to detect oncocy-toma. *Eur J Radiol*. 2020;133:109343. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109343
44. Zheng H, Ji J, Zhao L, Chen M, Shi A, Pan L, Huang Y, Zhang H, Dong B, Gao H. Prediction and diagnosis of renal cell carcinoma using nuclear magnetic resonance-based serum metabolomics and self-organizing maps. *Oncotarget*. 2016;7(37):59189-59198. DOI: 10.18632/oncotarget.10830
45. Kohonen T. Self-organized formation of topologically correct feature maps. *Biol Cybern*. 2004;43:59-69. DOI: 10.1007/BF00337288
46. Kocak B, Yardimci AH, Bektas CT, Turkcanoglu MH, Erdim C, Yucetas U, Koca SB, Kilickesmez O. Textural differences between renal cell carcinoma subtypes: Machine learning-based quantitative computed tomography texture analysis with independent external validation. *Eur J Radiol*. 2018;107:149-157. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.08.014
47. Feng Z, Rong P, Cao P, Zhou Q, Zhu W, Yan Z, Liu Q, Wang W. Machine learning-based quantitative texture analysis of CT images of small renal masses: Differentiation of angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma. *Eur Radiol*. 2018;28(4):1625-1633. DOI: 10.1007/s00330-017-5118-z
48. Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, Looijenga LHJ. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):29. DOI: 10.1038/s41572-018-0029-0
49. Batool A, Karimi N, Wu XN, Chen SR, Liu YX. Testicular germ cell tumor: a comprehensive review. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(9):1713-1727. DOI: 10.1007/s00018-019-03022-7
50. Baessler B, Nestler T, Pinto Dos Santos D, Paffenholz P, Zeuch V, Pfister D, Maintz D, Heidenreich A. Radiomics allows for detection of benign and malignant histopathology in patients with metastatic testicular germ cell tumors prior to post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Eur Radiol*. 2020;30(4):2334-2345.

- DOI: 10.1007/s00330-019-06495-z
51. Lewin J, Dufort P, Halankar J, O'Malley M, Jewett MAS, Hamilton RJ, Gupta A, Lorenzo A, Traubici J, Nayan M, Leão R, Warde P, Chung P, Anson Cartwright L, Sweet J, Hansen AR, Metser U, Bedard PL. Applying Radiomics to Predict Pathology of Postchemotherapy Retroperitoneal Nodal Masses in Germ Cell Tumors. *JCO Clin Cancer Inform.* 2018;2:1-12. DOI: 10.1200/CCI.18.00004
  52. Lotti F, Frizza F, Balercia G, Barbonetti A, Behre HM, Calogero AE, Cremers JF, Francavilla F, Isidori AM, Kliesch S, La Vignera S, Lenzi A, Marcou M, Pilatz A, Poolamets O, Punab M, Peraza Godoy MF, Rajmil O, Salvio G, Shaeer O, Weidner W, Maseroli E, Cipriani S, Baldi E, Degl'Innocenti S, Danza G, Caldini AL, Terreni A, Boni L, Krausz C, Maggi M. The European Academy of Andrology (EAA) ultrasound study on healthy, fertile men: clinical, seminal and biochemical characteristics. *Andrology.* 2020;8(5):1005-1020. DOI: 10.1111/andr.12808
  53. Fanni SC, Febi M, Colligiani L, Volpi F, Ambrosini I, Tumminello L, Aghakhanyan G, Aringhieri G, Cioni D, Neri E. A first look into radiomics application in testicular imaging: A systematic review. *Front Radiol.* 2023;3:1141499. DOI: 10.3389/fradi.2023.1141499
  54. Soomro NA, Hashimoto DA, Porteous AJ, Ridley CJA, Marsh WJ, Ditto R, Roy S. Systematic review of learning curves in robot-assisted surgery. *BJS Open.* 2020;4(1):27-44. DOI: 10.1002/bjs5.50235
  55. Agha RA, Fowler AJ. The role and validity of surgical simulation. *Int Surg.* 2015;100(2):350-357. DOI: 10.9738/INTSURG-D-14-00004.1
  56. Thomas MP. The role of simulation in the development of technical competence during surgical training: a literature review. *Int J Med Educ.* 2013;4:48-58. DOI: 10.5116/ijme.513b.2df7
  57. Andras I, Mazzone E, van Leeuwen FWB, De Naeyer G, van Oosterom MN, Beato S, Buckle T, O'Sullivan S, van Leeuwen PJ, Beulens A, Crisan N, D'Hondt F, Schatteman P, van Der Poel H, Dell'Oglio P, Mottrie A. Artificial intelligence and robotics: a combination that is changing the operating room. *World J Urol.* 2020;38(10):2359-2366. DOI: 10.1007/s00345-019-03037-6
  58. Hung AJ, Chen J, Gill IS. Automated Performance Metrics and Machine Learning Algorithms to Measure Surgeon Performance and Anticipate Clinical Outcomes in Robotic Surgery. *JAMA Surg.* 2018;153(8):770-771. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.1512
  59. Bhandari M, Zeffiro T, Reddiboina M. Artificial intelligence and robotic surgery: current perspective and future directions. *Curr Opin Urol.* 2020;30(1):48-54. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000692
  60. Yang GZ, Cambias J, Cleary K, Daimler E, Drake J, Dupont PE, Hata N, Kazanzides P, Martel S, Patel RV, Santos VJ, Taylor RH. Medical robotics-Regulatory, ethical, and legal considerations for increasing levels of autonomy. *Sci Robot.* 2017;2(4):eaam8638. DOI: 10.1126/scirobotics.aam8638
  61. Hashizume M, Konishi K, Tsutsumi N, Yamaguchi S, Shimabukuro R. A new era of robotic surgery assisted by a computer-enhanced surgical system. *Surgery.* 2002;131(1 Suppl):S330-3. DOI: 10.1067/msy.2002.120119
  62. McCartney J. AI Is Poised to "Revolutionize" Surgery. *ACS Bulletin.* 2023;108.

#### Сведения об авторах | Information about the authors

**Михаил Павлович Корчагин | Mikhail P. Korchagin**

<https://orcid.org/0000-0001-8060-6691>; [mihailsun@mail.ru](mailto:mihailsun@mail.ru)

**Александр Викторович Говоров — д-р мед. наук | Alexander V. Govorov — Dr.Sc.(Med)**

<https://orcid.org/0000-0003-3299-0574>; [dr.govorov@gmail.com](mailto:dr.govorov@gmail.com)

**Александр Олегович Васильев — кан. мед. наук | Alexander O. Vasilyev — Cand.Sc.(Med)**

<https://orcid.org/0000-0001-5468-0011>; [alexvasilyev@me.com](mailto:alexvasilyev@me.com)

**Игорь Олегович Грицков | Igor O. Gritskov**

<https://orcid.org/0000-0002-4708-1683>; [grickoff@mail.ru](mailto:grickoff@mail.ru)

**Дмитрий Юрьевич Пушкарь — акад. РАН, д-р мед. наук, профессор | Dmitry Yu. Pushkar — Dr.Sc.(Med), Full Prof., Acad. of the RAS**

<https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>; [pushkardm@mail.ru](mailto:pushkardm@mail.ru)



## Реконструкция протяжённых дефектов мочеточников с использованием участков тонкой и толстой кишки

© Сергей В. Котов<sup>1, 2, 3</sup>, Оксана В. Гаина<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» [Москва, Россия]

### Аннотация

Распространённость протяжённых стриктур мочеточника за последние 10 лет прогрессивно увеличивается, что связано с ростом количества эндоскопических операций, расширением показаний к хирургическому лечению онкологических больных и осложнениями, вызванными лучевой терапией, или после лучевой терапии. Коррекция протяжённой стриктуры мочеточника при недостатке тканей мочевыделительной системы для замещения дефекта или вовлеченности их в патологический процесс требует заместительной реконструкции сегментом тонкой или толстой кишки. В данной обзорной статье освещены варианты реконструкций мочеточников с использованием участков подвздошной и толстой кишок, а также использование в качестве трансплантата аппендикса. В результате были проанализированы данные об эффективности, частоте послеоперационных осложнений, проведена оценка преимуществ и недостатков различных хирургических методик уретеропластики. Сделан вывод о необходимости проведения дальнейших научно-практических исследований и оценке отдалённых результатов для решения остающихся нерешённых проблем.

**Ключевые слова:** обзор; мочеточник; пластика мочеточников; протяжённая стриктура; кишечный трансплантат; кишечная пластика; аппендикопластика мочеточника; толстокишечная пластика мочеточника; onlay методика; техника Yang-Monti

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** С. В. Котов — научное руководство, научное редактирование; О.В. Гаина — обзор публикаций, написание статьи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Сергей Владиславович Котов; [urokotov@mail.ru](mailto:urokotov@mail.ru)

**Поступила в редакцию:** 24.03.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

**Для цитирования:** Котов С.В., Гаина О.В. Реконструкция протяжённых дефектов мочеточников с использованием участков тонкой и толстой кишки. *Вестник урологии*. 2024;12(4):102-113. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-102-113.

## Reconstruction of extended ureteral defects using sections of the ileum and colon

© Sergey V. Kotov<sup>1, 2, 3</sup>, Oksana V. Gaina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University [Moscow, Russian Federation]

<sup>2</sup> Pirogov City Clinical Hospital No. 1 [Moscow, Russian Federation]

<sup>3</sup> Moscow Multidisciplinary Clinical Centre "Kommunarka" [Moscow, Russian Federation]

### Abstract

The incidence of extended ureteral strictures has been on the rise in the past decade. This increase is attributed to the growing number of endoscopic surgeries, expanded criteria for surgical treatment of cancer patients, and complications from radiation therapy. When correcting an extended ureteral stricture, if there is a lack of urinary system tissues to replace the defect or if they are involved in the pathological process, replacement reconstruction using a segment of small or large intestine becomes necessary. Options for ureteral reconstructions using ileum and colon sections were discussed, as well as the use of the appendix as a graft. Data on the effectiveness and frequency of postoperative complications were analysed, and the pros and cons of different surgical techniques for ureteroplasty were evaluated. It is necessary to conduct further scientific and practical research and evaluation of long-term results to solve the remaining unclear problems and to inform the doctors of our country about the existence of this pathology.

**Keywords:** review; ureter; ureteroplasty; extended stricture; intestinal transplant; intestinal plastic surgery; ureteral appendicoplasty; colon ureteroplasty; onlay technique; Yang-Monti technique

**Financing.** The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The author declares no conflicts of interest. **Authors' contribution:** S.V. Kotov — scientific supervision, scientific editing; O.V. Gaina — literature review, drafting the manuscripts.

✉ **Corresponding author:** Sergey V. Kotov; urokotov@mail.ru

**Received:** 03/24/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024

**For citation:** Kotov S.V., Gaina O.V. Reconstruction of extended ureteral defects using sections of the ileum and colon. *Urology Herald.* 2024;12(4):102-113. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-102-113.

## Введение

Лечение протяжённых стриктур мочеточника остаётся актуальной проблемой в хирургии мочевыводящих путей. Постоянное увеличение частоты возникновения стриктур в основном связано с увеличением осложнений, возникающих после эндоурологических вмешательств. Протяжённые стриктуры мочеточника также являются осложнениями хирургического лечения гинекологических, колоректальных заболеваний, лучевой терапии, воспалительных заболеваний различного генеза (ретроперитонеальный фиброз, бильгарциоз, вторичный туберкулёз мочеполовой системы), а также могут являться результатом неудачной первичной реконструкции мочеточника [1 – 4]. При недостатке длины собственных тканей мочевыделительной системы для восстановления мочеточника, выраженном фиброзе и плохом кровоснабжении достичь должного результата возможно замещением протяжённого дефекта участком кишечника.

Несмотря на большие достижения современной медицины, проблема выбора кишечного трансплантата при хирургическом лечении больных с протяжёнными стриктурами мочеточника остаётся нерешённой. Несомненно, подвздошно-кишечная реконструкция мочеточника является наиболее изученной методикой и чаще применяется в клинической практике. Однако ряд авторов утверждает, что реконфигурированный подвздошно-кишечный трансплантат по технике Yang-Monti предпочтительнее ввиду уменьшения площади абсорбируемой поверхности, что снижает риск метаболических осложнений. В ряде работ авторы демонстрируют реконструкцию мочеточника толстой кишкой, преимуществом которой является анатомическая близость кишки к мочеточнику, а также расположение вне поля облучения при лучевой терапии органов малого таза.

**Цель исследования:** проанализировать

научный материал и продемонстрировать различные варианты оперативных вмешательств при протяжённых стриктурах мочеточника, эффективность и частоту осложнений на основании обзора современной медицинской литературы.

## Алгоритм литературного поиска

Для достижения поставленной цели проведён обзор литературы в отечественных и иностранных базах данных ФЭМБ (Федеральная электронная медицинская библиотека), eLIBRARY, PubMed за период с 1912 по 2023 год. Стратегия поиска включала использование ключевых слов: «протяжённая стриктура мочеточника», «кишечная пластика мочеточника», «техника Yang-Monti», «толстокишечная пластика», «аппендикопластика мочеточника», «onlay-пластика мочеточника». Было проработано 679 литературных источников, в обзор включены 60 работ.

## Заместительная подвздошно-кишечная пластика

На рубеже XIX и XX веков стала рассматриваться возможность реконструкции обширных дефектов мочеточников. В 1894 году Finger предложил использовать тонкокишечный трансплантат на сосудистой ножке для замещения дефекта мочеточника. Первое клиническое применение подвздошной кишки для пластики протяжённой стриктуры мочеточника туберкулёзной этиологии было опубликовано G.E. Shoemaker в 1911 году [5]. Однако в то время представленная методика не получила распространения среди клиницистов. В дальнейшем хирургическое лечение протяжённых дефектов сводилось к имплантации мочеточника в тонкую кишку, но гораздо чаще — в сигмовидную или прямую.

Публикации D. Annis в 1953 году [6], M.P. Bitker и W.C. Baum в 1954 году [7, 8], A.E. Goldstein в 1956 году [9] ознаменовали новый виток в реконструкции протяжённых

стриктур мочеточников. С.А. Wells в 1956 году сообщил о 56 случаях использования подвздошной кишки в качестве трансплантата для замещения мочеточника [10]. В 1959 году W.E. Goodwin et al. (1959) предложили выполнять кишечную реконструкцию у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом, а также разработали методики двухсторонней замены мочеточника одним кишечным трансплантатом, расположенным г- или 7-образно [11].

Накопленный опыт применения лапароскопических и роботизированных технологий привёл к значительному прогрессу в минимально инвазивном лечении стриктур мочеточников. I.S. Gill et al. в 2000 году сообщили о первой лапароскопической кишечной пластике мочеточника у пациента с уротелиальным раком верхней трети мочеточника и единственной почкой [12]. Позднее A. Sim et al. (2014) описали 4 случая лапароскопической замены мочеточника, выполненных полностью интракорпорально [13]. J.R. Wagner в 2008 году сообщил о роботической подвздошно-кишечной пластике мочеточника [14]. А.Д. Кочкин и соавт. (2022) представили результаты многоцентрового ретроспективного анализа 40 лапароскопических илеопластик мочеточника, что является самым крупным на сегодняшний день исследованием с применением малоинвазивных методик [15]. В 33 случаях произведена тотальная илеопластика, в остальных — субтотальная. Только у трёх пациентов были интраоперационные осложнения, распознанные и устраненные лапароскопически во время той же операции. В частности, повреждение почечной вены во время мобилизации лоханочно-мочеточникового сегмента произошло у одного пациента из-за значительного воспалительного процесса, а два повреждения кишечника произошли во время адгезиолизиса. У 35 пациентов не было послеоперационных осложнений, у двух пациентов было осложнение Clavien II и у трёх пациентов — осложнение Clavien III (подтекание мочи, кишечная непроходимость, странгуляция кишечной петли). Малоинвазивный хирургический доступ обладает рядом преимуществ, включая лучшую визуализацию, меньшую кровопотерю, меньший болевой синдром в послеоперационном периоде, лучший косметический эффект, более короткую госпитализацию и более быстрое

возвращение к работе.

Частота ранних послеоперационных осложнений варьируется от 10 до 42,9% [16 – 18]. Важно отметить, что осложнения, соответствующие IIIb – IV группам по классификации Clavien-Dindo, отмечаются довольно редко [16, 19]. Поздние послеоперационные осложнения выявляются с частотой 16 – 35% случаев [13, 16, 17]. В таблице 1 представлены характер и частота ранних и поздних осложнений согласно результатам наиболее крупных исследований.

Эффективность подвздошно-кишечной реконструкции мочеточника в основном оценивалась по отсутствию стриктур анастомозов или другого процесса, требующего повторной операции, и, по разным данным, составляет 72 – 100%. В таблице 2 представлены отдалённые результаты оценки почечной функции.

Подвздошно-кишечная реконструкция мочеточника показала высокую эффективность в лечении протяжённых дефектов мочеточника, предлагая надёжную альтернативу постоянному дренированию или нефрэктомии. Операция имеет приемлемый профиль безопасности с низкой частотой серьёзных осложнений, что делает её предпочтительным выбором для многих пациентов.

Дальнейшее развитие данной методики связано с широким внедрением минимально инвазивных технологий, таких как лапароскопическая и роботизированная хирургия. Эти методы снижают хирургическую травматизацию и ускоряют восстановление пациентов. Малоинвазивные подходы также позволяют проводить операции с меньшими разрезами, что снижает риск инфекций и улучшает косметические результаты.

### **Илеопластика по технике Yang-Monti**

Реконфигурация подвздошно-кишечного трансплантата посредством детубуляризации и поперечной ретубуляризации впервые предложена и применена W.H. Yang в 1993 году для создания эффективного канала, имплантируемого в континентный резервуар после радикальной цистэктомии [28]. В 1997 году P.R. Monti в эксперименте на 10 собаках использовал аналогичную технику с той же целью. Полученная трубка обеспечивала континентность, лёгкую катетеризацию и низкий уровень

**Таблица 1.** Ранние и поздние осложнения подвздошно-кишечной пластики

Исследование	Roth (2017) [20]	Monn (2018) [17]		Armatys (2009) [18]	Verduyck (2002) [21]	Launer (2021) [22]	Zong (2019) [23]	Poujade (2020) [19]
Кол-во пациентов	108	23 (ЛП)	81	91	18	46	23	21
Период наблюдения	51 мес. (22 – 112)	47 мес. (26 – 105)	37 мес. (20 – 72)	46,8 мес. (2 – 88)	65 мес. (2 – 196)	4,4 года (1 – 16 лет)	45 мес.	85 мес. (3 – 165)
Ранние осложнения Clavien-Dindo I – Vb								
I	16 (14,8%)	1 (4,3%)	16 (19,7%)			2 (4,4%)		1 (4,8%)
II	3 (2,8%)	2 (8,7%)	2 (2,5%)	49	7	25 (54,3%)	6	5 (23,8%)
IIIa	7 (6,5%)	2 (8,7%)	4 (4,9%)	17		7 (15,3%)		
IIIb	2 (1,9%)	0	2 (2,5%)	2	5	8 (17,5%)		2 (9,5%)
IVa	2 (1,9%)	1 (4,3%)	0	8				
IVb	1 (0,9%)	0	0					
Отдалённые осложнения								
Метаболические осложнения	4 (3,7%)	2 (8,7%)	1 (1,2%)	4	2		1	
Почечная недостаточность	2 (1,9%)	1 (4,3%)	1 (1,2%)	1				
Нефрэктомия				2	2	3 (6,5%)		
Ревизия подвздошного трансплантата						5 (10,9%)		
Слизистая обструкция								2 (9,5%)
Мочекаменная болезнь					1		1	2 (9,5%)
Послеоперационная грыжа	11 (10,2%)	3 (13,0%)	6 (7,4%)	4			2	
Кишечная непроходимость	9 (8,3%)	5 (21,7%)	6 (7,4%)					
Тонкокишечная непроходимость, требующая оперативного лечения	3 (2,8%)	3 (13,0%)	1 (1,2%)	4				
Рецидивирующие инфекции МВП				2	6		2	4 (19,0%)
Стриктура анастомоза	4 (3,7%)		2 (2,5%)	3	4	5 (10,9%)		
Свищ	6 (5,6%)	3 (13,0%)	3 (3,7%)	6		1 (2,2%)		
Раневая инфекция			1 (1,2%)	1		1 (2,2%)		

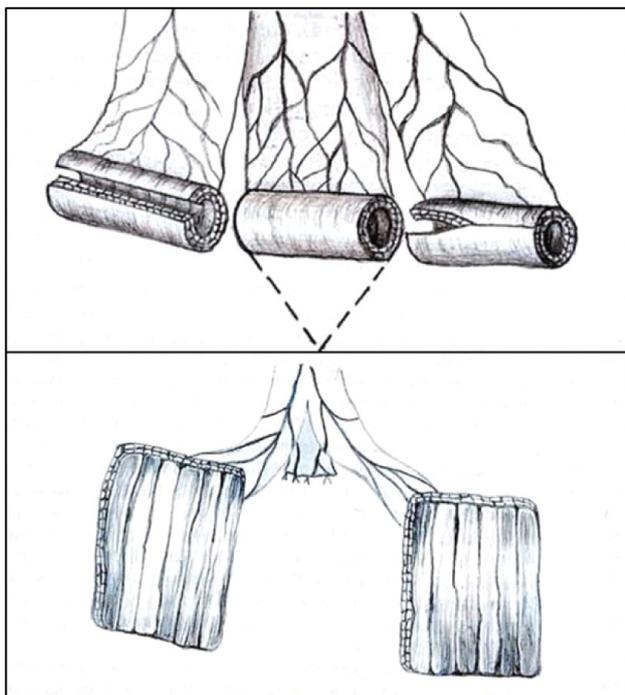
**Таблица 2.** Отдалённые функциональные результаты

Авторы и год публикации	Пациенты	Период наблюдения (мес.)	Почечная функция		
			Улучшение (%)	Стабилизация (%)	Ухудшение (%)
Kocot (2017) [24]	157	54,1 (1 – 219)	84,6	10,3	5,1
Roth (2017) [20]	108	51 (22 – 112)	32,3	52,8	14,9
Monn (2018) [17]	104	47 (26 – 105)		98,1	1,9
Armatys (2009) [18]	91	46,8 (2 – 88)		74,7	25,3
Xu (2016) [25]	41	(34 – 51)	22	78	
Kim (2018) [26]	31	23,6 (6,5 – 43,2)	16,1	77,4	6,5
Kotov (2021) [27]	25	51,3 (6 – 109)	30,8	61,5	7,7
Zong (2019) [23]	23	45		95,7	4,3
Poujade (2020) [19]	21		33,3	38,1	28,6

осложнений [29]. Первый клинический опыт использования реконфигурированного подвздошно-кишечного трансплантата для пластики мочеточника представили B. Ali-El-Dein и M.A. Ghoneim в 2003 году [30]. Авторы продемонстрировали результаты 10 реконструкций и указали на ряд преимуществ данного метода: необходимость короткого сегмента кишки, что уменьшает площадь адсорбируемой поверхности, сле-

довательно, устраняются метаболические осложнения, в результате реконфигурации подвздошно-кишечного трансплантата формируется лоскут подходящего поперечного сечения и образуются края, свободные от брыжейки, что облегчает формирование анастомоза проксимально и антирефлюксную имплантацию дистально.

Важные дополнения к описанной выше методике внёс Б.К. Комяков (2016), рекомен-



**Рисунок 1.** Этапы подвздошно-кишечной пластики мочеточника по технике Yang-Monti [31]

довав клиновидную резекцию участка кишки размером 4 см между выделенными фрагментами для реконструкции, представлено на рисунке 1 [31]. При этом оптимальная длина оставшихся подвздошно-кишечных фрагментов должна составлять 3,0 – 3,5 см. В результате данной модификации, после разворота детубуляризированных фрагмен-

тов, концы участков занимают место удалённого ранее кишечного участка, и в зоне их соединения не возникает натяжения брыжеек и перегиба трансплантата. После сшивания фрагментов и ретубуляризации образуется ровная кишечная трубка с хорошим просветом.

Эффективность операции, по разным данным, варьируется от 60 до 100%, что чаще всего обусловлено объёмом исследуемой когорты. В таблице 3 представлены ранние и поздние послеоперационные осложнения. В данные таблицы включены опубликованные исследования, проведенные на взрослых пациентах, за исключением отдельных клинических случаев (до 3 кейсов).

Из данных таблицы можно выделить несколько основных моментов: риск осложнений, таких как раневая инфекция, несостоятельность анастомоза, значительно выше, нежели в аналогичных исследованиях по кишечным реконструкциям неизменённым фрагментом кишки. Также высока частота постоянного дренирования в связи с сохраняющимися нарушениями уродинамики при отсутствии видимой обструкции. При этом большинство оперативных вмешательств до сих пор выполняется открытым доступом, что влияет на сроки послеоперационного восстановления, а в отдалённом периоде способствует образованию послеоперационных вентральных грыж.

**Таблица 3.** Ранние и поздние послеоперационные осложнения

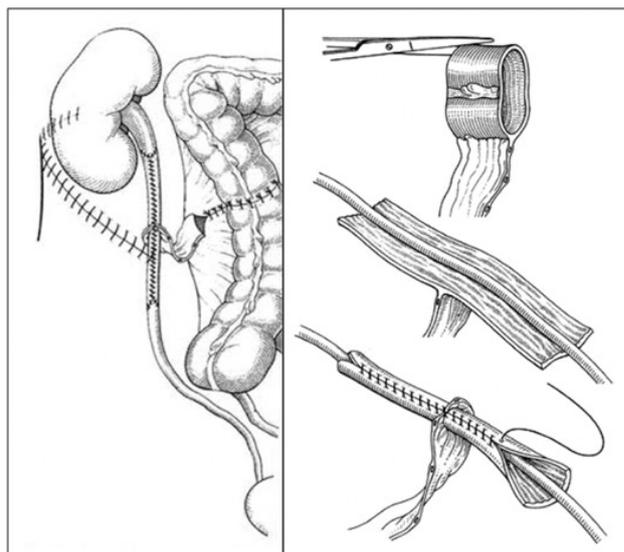
Авторы	Количество пациентов	Период наблюдения (мес.)	Количество сегментов	Ранние послеоперационные осложнения				Поздние послеоперационные осложнения									
				АР	ИМП	ПКН	Несостоятельность (затёк)	Пролонгированное дренирование	РИ	Стриктурa	Бес. гидр. (отр. дин.)	Симпт. гидр.	Дилат. трансп.	Пост. дрен.	ИМП	Вентр. гр.	Повт. опер.
Ali-el-Dein (2003) [30]	10	9,6 (6 – 13)	2, 3	+	6			1									
Stefens (2010) [32]	18	4,2 (0,5 – 8,0)	1, 2, 3, 4	+	4	2			2	2		5		3	1		
Esmat (2012) [33]	16	(6 – 36)	2, 3	+	3		1	1	1								
Ordorica (2013) [34]	13	44 (12 – 78)		+	4		1					1		1			2
Maigaard (2015) [35]	5	41 (13 – 62)	2		3		3	1	1	1	2	1		1			
Komyakov (2016) [31]	5		1 – 2		1		1										
Ali-El-Dein (2021) [36]	36	68 (12 – 215)		+	1			1	1		8	36		10	1		
Poza (2022) [37]	3						1			2				2	1		1
Lin (2022) [38]	7	36,7	5 – 6	+		2				1	7	7		1			1

**Примечание.** АР — антирефлюксный механизм; ИМП — инфекция мочевыводящих путей; ПКН — послеоперационная кишечная непроходимость; РИ — раневая инфекция; Бес. гидр. — бессимптомный гидронефроз; Симпт. гидр. — симптоматический гидронефроз; Дилат трансп. — дилатация трансплантата; Пост. дрен. — постоянное дренирование; Вентр. гр. — вентральная грыжа; Повт. опер. — повторная операция

Вопрос о сохранности перистальтики в реконфигурированном трансплантате остаётся дискуссионным, как и о её адекватности в случае сохранения. Высокая частота дилатации трансплантата и сохраняющийся гидронефроз с ипсилатеральной стороны, представленные в исследованиях, указывают на нарушения уродинамики верхних мочевых путей. Хотя авторы и утверждают об отсутствии влияния подобных изменений на почечную функцию, вероятно, требуется больший период наблюдения с оценкой раздельной почечной функции.

### Пластика мочеточника с использованием толстой кишки

В 1957 году J. Orfali впервые успешно выполнил заместительную пластику левого мочеточника сигмовидной кишкой [39]. В 1958 году E. Tossatti применил толстокишечный трансплантат для пластики правого мочеточника [40]. Однако толстокишечная пластика мочеточника не получила широкого клинического распространения ввиду большого диаметра кишки, высокой контаминации, значительного слизеобразования, высокой вероятности метаболического ацидоза и потенциального риска малигнизации [41, 42]. Частичное решение описанных выше проблем появилось с публикацией W.H. Yang в 1993 году [28]. В 1996 году J. Pore и M.O. Koch (1996) с применением принципа Yang описали случай замены протяжённого дефекта мочеточника реконфигурированным трансплантатом восходящей ободочной кишки у пациента после ортотопической подвздошно-кишечной деривации и лучевой терапии [43]. При этом авторы выделяют ряд преимуществ использования толстой кишки для реконструкции. К ним отнесли анатомическую близость кишки к мочеточнику, забрюшинное расположение восходящей и нисходящей ободочной кишки и положение вне поля облучения, которое обычно используется при большинстве злокачественных образований малого таза. В. Ubrig в 2001 году продемонстрировал свои первые результаты интерпозиции реконфигурированного толстокишечного трансплантата для пластики мочеточника и создания пиелоколонкутанеостомы. В 2003 году опубликованы обновлённые результаты исследования по 7 пациентам. Авторы отмечают, что при



**Рисунок 2.** Этапы заместительной толстокишечной пластики мочеточника [47]

среднем периоде наблюдения 23 месяца отсутствуют метаболические осложнения, риск повышенного слизеобразования невелик, а калибр используемого трансплантата адекватен при использовании 3 см участка толстой кишки для реконфигурации [44, 45]. M. Castellan и R. Gosalbez отметили преимущества использования толстой кишки в своём отчёте о клинических случаях применения тонкой и толстой кишки. У пациента после пластики мочеточника реконфигурированной толстой кишкой осложнений не было выявлено, функция почки стабилизировалась на уровне 1,6 мг/дл (2,0 мг/дл до операции) при периоде наблюдения 3,25 года [46].

Исследование D. Lazica и A. Ubrig было обновлено в 2012 году и включало 14 пациентов, которым была проведена колопластика мочеточников. Медиана периода наблюдения составила 52,4 месяца (от 7 до 136). Методика оперативного пособия представлена (рис. 2) [47]. В послеоперационном периоде 4 пациентам потребовалось длительное дренирование: у двоих — в связи с экстравазацией мочи, у одного пациента — вследствие сохраняющегося болевого синдрома и ещё одному — из-за образовавшегося свища. У 4 пациентов сохранялся гидронефроз без признаков обструкции. При оценке отдалённых результатов выяснилось, что 8 пациентов скончались: 5 — от прогрессирования онкологического заболевания, 3 — от сердечно-сосудистых осложнений. 3 пациентам потребовалась

повторная установка стента в среднем через 38 недель. Инфекция мочевыделительной системы, требующая стационарного лечения антибактериальными препаратами, отмечена у 3 пациентов через 4 недели, а также через 3 месяца и 112 месяцев.

На сегодняшний день из опубликованных литературных источников найдены лишь отдельные клинические случаи и последовательно представленное исследование одного центра. По мнению авторов приведённых работ, результаты оперативных вмешательств с применением толстой кишки были удовлетворительными, и в сравнении с использованием подвздошной кишки в качестве трансплантата, толстокишечные сегменты лучше подходят для пациентов, которым проводилась лучевая терапия. Также трансплантаты толстой кишки образуют более длинный и широкий просвет, что предотвращает пузырно-мочеточниковый рефлюкс и обеспечивает сохранение функции почек. Однако толстокишечный сегмент имеет нестабильное кровоснабжение, обилие сальниковых отростков, что вызывает затруднения в формировании анастомозов. Кроме того, недостатком данного участка являются высокая бактериальная контаминация, специфические заболевания, такие как дивертикулёз и язвенный колит, что ограничивает его использование.

### Аппендикопластика мочеточника

Впервые о возможности реконструкции мочеточника аппендиксом сообщил А.Е. Melnikoff в 1912 году [48 – 50]. Первое же клиническое применение аппендикуретропластики было описано R. Kuss, J. Camey и коллегами в 1959 году. В этом исследовании были продемонстрированы случаи аппендикуретропластики у пациентов с протяжённым дефектом поясничного отдела мочеточника и ятрогенными стриктурами, возникшими вследствие оперативных вмешательств при мочекаменной болезни [50].

В ретроспективном обзоре H. Dagash et al. (2008) был проведён анализ 10 случаев пластики протяжённых стриктур мочеточников с использованием аппендикса. Выполнены девять реконструкций правого мочеточника и одна — левого. При медиане наблюдения в 16 месяцев (1 – 72) осложнений не выявлено, за исключением одного

пациента. В данном случае отмечено ухудшение почечной функции. Эффективность составила 90% [49].

Б.К. Комяков и соавт. в 2019 году опубликовали результаты самого крупного исследования, включавшего 26 пациентов. Одному из пациентов после огнестрельного ранения была проведена аппендикопластика верхней трети правого мочеточника, тогда как у 25 человек выполнена реконструкция нижней трети мочеточника. В последних 22 случаях была применена модификация операции с удалением участка купола слепой кишки для увеличения просвета аппендикса. Период наблюдения составлял от 1 до 21 года. Интраоперационных осложнений не выявлено. В послеоперационном периоде гидронефроз лёгкой степени развился у двух пациентов. Из 22 пациентов, оперированных по новой методике, у двух был диагностирован пузырно-мочеточниковый рефлюкс. У 4 пациентов развилась стриктура уретероаппендиксного анастомоза, эндоскопическое лечение оказалось неэффективным, что потребовало повторной хирургической коррекции [50].

Аппендикуретропластика обладает рядом преимуществ, таких как анатомическое соответствие диаметра аппендикса и мочеточника, что обеспечивает хороший пассаж мочи и минимизирует риск обструкции. Перистальтика аппендикса помогает продвигать мочу и снижает риск рефлюкса. Небольшая площадь всасывания аппендикса уменьшает вероятность метаболических осложнений. Аппендикс легко мобилизуется благодаря достаточной длине и ширине брыжейки, а узкий просвет препятствует застою мочи, что снижает риск инфекций и образования камней. Долгосрочные результаты показывают восстановление нормального пассажа мочи и единичные рецидивы стриктуры [50 – 53].

Однако у аппендикуретропластики есть и недостатки. Основным ограничением является доступность аппендикса: пациенты после аппендэктомии не могут быть кандидатами для этой операции. Также возможно несоответствие размеров аппендикса и дефекта мочеточника, что возможно определить лишь интраоперационно.

Пластика мочеточника аппендиксом является перспективной и эффективной методикой для реконструкции мочеточни-

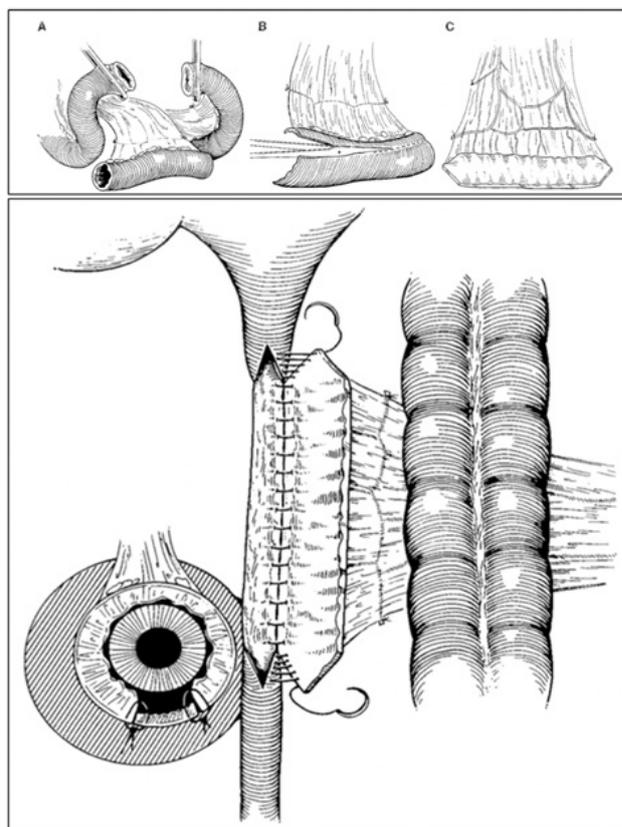
ка. Современные исследования и разработки в области минимально инвазивной хирургии обещают дальнейшее улучшение результатов операций и снижение риска осложнений.

### Onlay-методика реконструкции мочеточника с использованием детубуляризованного участка подвздошной кишки или аппендикса

В последнее время стали набирать популярность onlay-пластики мочеточника с использованием различных ауто трансплантатов для пластики протяжённых стриктур мочеточника с сохранённым просветом. С этой целью могут использоваться различные ткани, такие как буккальная и лингвальная слизистые, аутовенозные трансплантаты, слизистая мочевого пузыря, детубуляризованный участок тонкой кишки или аппендикса. В рамках данного обзора мы рассмотрим onlay-методику реконструкции кишечными трансплантатами.

Впервые использование лоскута из подвздошной кишки продемонстрировано I. Gomez-Avraham et al. в 1994 году [54]. Авторы выполнили реконструкцию верхней и средней трети мочеточника у 4 пациентов, при этом все вмешательства были успешными, а метаболические осложнения отсутствовали. В работе изложена методика оперативного пособия (рис. 3). После мобилизации толстой кишки мочеточник выделялся в области стриктуры только по передней поверхности с целью сохранения васкуляризации. Далее выполнялся продольный разрез, превышающий протяжённость стриктуры на 1 см в проксимальном и на 1 см в дистальном направлениях. Подходящий сегмент подвздошной кишки резецировался с сохранением сосудистой ножки. Проподимость кишечника восстанавливалась межкишечным анастомозом. Трансплантат проводили через окно брыжейки толстой кишки и адаптировали к дефекту мочеточника. С этой целью продольно иссекали две трети противобрыжечного края, а на проксимальном и дистальном концах выполняли разрез в виде буквы «V». Заднемедиальный край сшивали рассасывающимся шовным материалом 4/0. Далее устанавливался мочеточниковый стент и ушивалась вторая губа анастомоза.

R. Ordorica et al. в 2014 году представили результаты пластики 13 пациентов, кото-



**Рисунок 3.** Этапы onlay-пластики мочеточника тонкой кишкой [54]

рым в общей сложности восстановили 16 мочеточников [37]. Реконфигурированный илеотрансплантат по технике Yang-Monti применён в 7 случаях, ещё 7 реконструкций выполнено детубуляризованным фрагментом подвздошной кишки по типу onlay, в 2 случаях пластика выполнена аппендикулярным лоскутом. Средний период наблюдения составил 44 месяца (12 – 78). В раннем послеоперационном периоде осложнений не выявлено. В 25% случаях отмечались клинические признаки пиелонефрита с ипсилатеральной стороны. Все пациенты в целом успешно перенесли реконструкцию (что подтверждено рентгенологическим и радиоизотопным исследованием) без осложнений со стороны кишечника или мочевыделительной системы (за исключением двух пациентов). У одной пациентки с двусторонней пластикой по Yang-Monti через 5 лет выполнена односторонняя нефрэктомия (1 из 7 пластик Yang-Monti — 14,2%). У пациента, перенёвшего двустороннюю onlay-пластику на дистальных отделах облученного мочеточника, развился свищ в слепой карман Гартмана. Свищ был закрыт открытой хирургической

ревизией через 9 месяцев. Однако через 44 месяца потребовалась повторная реконструкция мочеточника (1 из 9 пластик onlay — 11,1%). Восстановление контрлатерального мочеточника с использованием той же методики было успешным, осложнений не выявлено.

Onlay-пластика аппендикулярным лоскутом впервые выполнена E. Reggio et al. в 2008 году [55]. Ими успешно произведена лапароскопическая реконструкция шестисантиметровой стриктуры мочеточника ятрогенной этиологии (после КУЛТ). В 2015 году опубликованы отдаленные результаты лечения данного пациента с дополнением ещё 5 клинических наблюдений [56]. Субъективный и объективный успехи были отмечены у четырёх пациентов (66,7%) при средней продолжительности наблюдения 16,3 (3,8 – 30,4) месяца. У двух пациентов болевой синдром в поясничной области с ипсилатеральной стороны рецидивировал. При дообследовании отмечена положительная динамика гидронефроза в одном случае, во втором — сохранялось умеренное расширение, радиоизотопное исследование также продемонстрировало сохранную почечную функцию и период полувыведения, составляющий 4 минуты. В связи с сохранением болевого синдрома в обоих случаях установлен нефростомический дренаж. Выполнены рентгеноконтрастные методы исследования и уретероскопия, подтвердившие отсутствие рецидива стриктуры и полную проходимость мочеточника. Учитывая сохраняющийся болевой синдром на фоне пережатой нефростомы, пациенты в дальнейшем перенесли лапароскопический уретеролиз и операцию Voagi, при этом уретероцитоанастомоз сформирован проксимальнее аппендикулярного лоскута. В одном случае при динамическом наблюдении сохранился умеренный болевой синдром в поясничной области, проявляющийся эпизодически. У второго пациента болевой синдром сохранялся без динамики, и ему была выполнена лапароскопическая нефрэктомия. Однако через 6 месяцев вновь стали возникать периодические боли в пояснице.

J. Wang et al. (2020) представили свой опыт 9 onlay-пластик мочеточников аппендикулярным лоскутом: 5 вмешательств выполнено лапароскопическим доступом, 4 — роботическим [57]. В течение 30 дней после

операции не возникло послеоперационных осложнений высокой степени (Clavien-Dindo III и IV). Объективный успех составил 100% (у всех пациентов наблюдались эндоскопические и рентгенологические признаки разрешения стриктур мочеточника). Субъективный показатель успеха составил 88,9% (у одной пациентки развился рецидивирующий дискомфорт в пояснице, а в почечной лоханке был обнаружен конкремент размером 0,5 см). В 2022 году та же группа авторов опубликовала отдаленные результаты этой когорты пациентов [58]. Все пациенты были бессимптомными, эффективность составила 100%.

S. Cheng et al. (2021) представили опыт лапароскопической и роботической пластики мочеточника с использованием лоскутной методики у 53 пациентов [59]. Диапазон протяжённости стриктуры составлял 2 – 6 см. В общей сложности выполнено 28 реконструкций лоханочным лоскутом, 9 — аппендикулярным и 16 — лоскутом из слизистой оболочки языка, при этом 33 операции выполнены лапароскопически и 20 — роботически. При среднем сроке наблюдения 12,8 месяца общий показатель успеха составил 94,3%. В послеоперационном периоде после реконструкции аппендикулярным лоскутом наблюдалось одно осложнение Clavien-Dindo IIIa-миграция стента, что потребовало замены последнего.

В России пластику мочеточника лоскутом аппендикса у пяти пациентов продемонстрировали Б.Г. Гулиев, Б.К. Комяков и соавт. (2023) [60]. Интраоперационных осложнений не было. В послеоперационном периоде у одного пациента наблюдалась лихорадка и у одного — парез кишечника, разрешившийся консервативно. При среднем сроке наблюдения 13,5 (6,2 – 24,4) месяца эффективность операции составила 100%. Уродинамика верхних мочевыводящих путей (ВМП) восстановилась полностью у 3 пациентов, сравнительно улучшилась — у 2, пациенты оставались бессимптомными.

### Заключение

Onlay-методики реконструкции мочеточника при сохранной проходимости стремительно набирают популярность, демонстрируют высокую эффективность и минимальную частоту осложнений. При протяжённых стриктурах с облитерацией

просвета наиболее предпочтительным вариантом лечения является заместительная подвздошно-кишечная пластика. Данная операция проверена временем, обладает высокой эффективностью и умеренной частотой прогнозируемых и известных осложнений, успешно выполняется повсеместно, в том числе в малоинвазивном исполнении. Илеопластика по технике Yang-Monti демонстрирует большую частоту хирургических осложнений, обусловленных техническими особенностями выполнения (несостоятель-

ность и стриктуры анастомозов), также не до конца ясна её функциональная эффективность ввиду частых случаев выявления обструктивной симптоматики при сохранной проходимости трансплантата. Пластика с использованием восходящей и нисходящей толстой кишки не может быть рекомендована на данном этапе вследствие недостаточного опыта. Для решения оставшихся неясных вопросов необходимо проведение дальнейших научно-практических исследований с оценкой отдалённых результатов.

## Список литературы | References

1. Комяков Б.К., Ал-Аттар Т.Х., Гулиев Б.Г. Кишечная и аппендикулярная реконструкция мочеточников. *Урология*. 2021;(2):14-20. Komyakov B.K., Al-Attar T.Kh., Guliev B.G. Intestinal and appendicular ureteral substitution. *Urologiia*. 2021;(2):14-20. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2021.2.14-20
2. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Серегин А.В., Твердохлебов Н.Е., Довлатов З.А., Текеев М.А. Использование изолированных сегментов кишечника в оперативном лечении лучевых повреждений мочевыводящих путей. *Урология*. 2012;(2):20-24. Lorán O.B., Sinyakova L.A., Seregin A.V., Tverdokhlebov N.E., Dvlatov Z.A., Tekeev M.A. Use of isolated intestinal segments in surgical treatment of radiation-induced lesions of the urinary tract. *Urologiia*. 2012;(2):20-24. (In Russian).
3. Зубань О.Н., Скорняков С.Н., Арканов Л.В., Новиков Б.И., Бородин Э.П., Чотчаев Р.М., Еремеев Д.Ю. Энтероластика протяженных стриктур мочеточника туберкулезного и другого генеза. *Урология*. 2014;(4):10-15. Zuban O.N., Skorniyakov S.N., Arkanov L.V., Novikov B.I., Borodin E.P., Chotchaev R.M., Eremeyev D.Y. Enteroplasty of extended ureteric stricture of tuberculosis and other genesis. *Urologiia*. 2014;(4):10-15. (In Russian).
4. Xiong S, Zhu W, Li X, Zhang P, Wang H, Li X. Intestinal interposition for complex ureteral reconstruction: A comprehensive review. *Int J Urol*. 2020;27(5):377-386. DOI: 10.1111/iju.14222
5. Shoemaker GE. VIII. Removal of the Ureter with a Tuberculous Kidney. *Ann Surg*. 1911;53(5):696-698. DOI: 10.1097/0000658-191105000-00008
6. Annis D. Replacement of the ureter by small intestine; an experimental study. *Proc R Soc Med*. 1952;45(8):483-484. PMID: 12993794; PMCID: PMC1987582
7. Bitker MP. Les uretero-ileo-plasties. *J. Urol*. 1954;60:474-540.
8. Baum WC. The clinical use of terminal ileum as a substitute ureter. *J Urol*. 1954;72(1):16-33. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)67535-9
9. Abeshouse BS, Goldstein AE, Silberstein H, Yildiran C. Experimental studies of ileoureteral substitutes in dogs. *J Urol*. 1956;76(4):371-379. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)66707-7
10. Wells CA. The use of the intestine in urology, omitting ureterocolic anastomosis. *Br J Urol*. 1956;28(4):335-350; discussion, 406-416. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1956.tb04783.x
11. Goodwin WE, Winter CC, Turner RD. Replacement of the ureter by small intestine: clinical application and results of the ileal ureter. *J Urol*. 1959;81(3):406-418. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)66035-X
12. Gill IS, Savage SJ, Senagore AJ, Sung GT. Laparoscopic ileal ureter. *J Urol*. 2000;163(4):1199-1202. PMID: 10737495
13. Sim A, Todenhöfer T, Mischinger J, Halalsheh O, Boettge J, Rausch S, Aufderklamm S, Stenzl A, Gakis G, Schwentner C. Totally intracorporeal replacement of the ureter using whole-mount ileum. *J Endourol*. 2014;28(10):1165-1167. DOI: 10.1089/end.2014.0169
14. Wagner JR, Schimpf MO, Cohen JL. Robot-assisted laparoscopic ileal ureter. *JLS*. 2008;12(3):306-309. PMID: 18765059; PMCID: PMC3015870
15. Kochkin A, Tokas T, Gallyamov E, Biktimirov R, Sanzharov A, Sergeev V, Popov S, Gözen AS. Laparoscopic totally intracorporeal ileal ureter replacement: a multi-institutional study. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2022;31(1):119-126. DOI: 10.1080/13645706.2020.1762094
16. Chung BI, Hamawy KJ, Zinman LN, Libertino JA. The use of bowel for ureteral replacement for complex ureteral reconstruction: long-term results. *J Urol*. 2006;175(1):179-183; discussion 183-184. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00061-3
17. Monn MF, Roth JD, Bihrlé R, Mellon MJ. Long term outcomes in the use of ileal ureter for radiation-induced ureteral strictures. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(8):1375-1380. DOI: 10.1007/s11255-018-1904-z
18. Armatys SA, Mellon MJ, Beck SD, Koch MO, Foster RS, Bihrlé R. Use of ileum as ureteral replacement in urological reconstruction. *J Urol*. 2009;181(1):177-181. DOI: 10.1016/j.juro.2008.09.019
19. Poujade L, Branchereau J, Rigaud J, Perrouin-Verbe MA. Ileal ureter replacement: Early morbidity and long-term results. *Prog Urol*. 2021;31(6):357-367. DOI: 10.1016/j.purol.2020.10.002
20. Roth JD, Monn MF, Szymanski KM, Bihrlé R, Mellon MJ. Ureteral Reconstruction With Ileum: Long-term Follow-up of Renal Function. *Urology*. 2017;104:225-229. DOI: 10.1016/j.urology.2017.02.026
21. Verduyck FJ, Heesakkers JP, Debruyne FM. Long-term results of ileum interposition for ureteral obstruction. *Eur Urol*. 2002;42(2):181-187. DOI: 10.1016/s0302-2838(02)00266-x
22. Launer BM, Redger KD, Koslov DS, Sax-Bolder AN, Higuchi TT, Windsperger AP, Flynn BJ. Long-term Follow Up of Ileal Ureteral Replacement for Complex Ureteral Strictures: Single Institution Study. *Urology*. 2021;157:257-262. DOI: 10.1016/j.urology.2021.07.012
23. Zhong W, Hong P, Ding G, Yang K, Li X, Bao J, Bao G, Cui L, Men C,

- Li Z, Zhang P, Chu N, Zhou L. Technical considerations and outcomes for ileal ureter replacement: a retrospective study in China. *BMC Surg.* 2019;19(1):9. DOI: 10.1186/s12893-019-0472-1
24. Kocot A, Kalogirou C, Vergo D, Riedmiller H. Long-term results of ileal ureteric replacement: a 25-year single-centre experience. *BJU Int.* 2017;120(2):273-279. DOI: 10.1111/bju.13825
25. Xu YM, Feng C, Kato H, Xie H, Zhang XR. Long-term Outcome of Ileal Ureteric Replacement With an Iliopsoas Muscle Tunnel Antirefluxing Technique for the Treatment of Long-segment Ureteric Strictures. *Urology.* 2016;88:201-206. DOI: 10.1016/j.urology.2015.11.005
26. Kim A, Nam W, Song SH, Jeong IG, Hong B. Use of the Ileum for Ureteral Stricture and Obstruction in Bilateral, Unilateral, and Single-kidney Cases. *Urology.* 2018;111:203-207. DOI: 10.1016/j.urology.2017.08.008
27. Котов С.В., Гуспанов Р.И., Юсуфов А.Г., Гаина О.В., Лапин И.В. Отдаленные результаты заместительной кишечной пластики протяженных стриктур мочеточников. 9-летний опыт одной клиники. *Урология.* 2023;(4):5-11. Kotov S.V., Guspanov R.I., Yusufov A.G., Gaina O.V., Lapin I.V. Long-term results of ureteral replacement using small bowel in patients with long strictures: 9-year single-center experience. *Urologiia.* 2023;(4):5-11. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2023.4.5-11
28. Yang WH. Yang needle tunneling technique in creating antireflux and continent mechanisms. *J Urol.* 1993;150(3):830-834. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35625-2
29. Monti PR, Lara RC, Dutra MA, de Carvalho JR. New techniques for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff principle. *Urology.* 1997;49(1):112-115. DOI: 10.1016/S0090-4295(96)00503-1
30. Ali-el-Dein B, Ghoneim MA. Bridging long ureteral defects using the Yang-Monti principle. *J Urol.* 2003;169(3):1074-1077. DOI: 10.1097/01.ju.0000050151.66653.cc
31. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Очеленко В.А., Ал-Аттар Т.Х., Мханна Х.М. Технические особенности кишечной пластики мочеточников. Часть 4: уретеропластика реконфигурированными кишечными сегментами по YANG-MONTI. *Урология.* 2016;(5):21-26. Komyakov B.K., Guliev B.G., Ochelenko V.A., Al-Attar T.K., Mkhanna K.M. Technical features of intestinal ureteroplasty. Part 4: YANG-MONTI ureteric reconstruction with reconfigured ileal segment. *Urologiia.* 2016;(5):21-26. (In Russian).
32. Steffens JA, Anheuser P, Reisch B, Treiyer AE. Harnleiterrekonstruktion mit rekonfigurierten Ileumsegmenten nach Yang-Monti. Prospektiver 4-Jahres-Bericht [Ureteric reconstruction with reconfigured ileal segments according to Yang-Monti. A 4-year prospective report]. *Urologe A.* 2010;49(2):262-267. (In German). DOI: 10.1007/s00120-009-2177-z
33. Esmat M, Abdelaal A, Mostafa D. Application of Yang-Monti principle in ileal ureter substitution: is it a beneficial modification? *Int Braz J Urol.* 2012;38(6):779-785; discussion 785-787. DOI: 10.1590/1677-553820133806779
34. Ordorica R, Wiegand LR, Webster JC, Lockhart JL. Ureteral replacement and onlay repair with reconfigured intestinal segments. *J Urol.* 2014;191(5):1301-1306. DOI: 10.1016/j.juro.2013.11.027
35. Maigaard T, Kirkeby HJ. Yang-Monti ileal ureter reconstruction. *Scand J Urol.* 2015;49(4):313-318. DOI: 10.3109/21681805.2014.882980
36. Ali-El-Dein B, El-Hefnawy AS, D'Elia G, El-Mekresh MM, Shokeir AA, Gad H, Bazeed MA. Long-term Outcome of Yang-Monti Ileal Replacement of the Ureter: A Technique Suitable for Mild, Moderate Loss of Kidney Function and Solitary Kidney. *Urology.* 2021;152:153-159. DOI: 10.1016/j.urology.2020.09.061
37. Poza A, Marzullo L, García G, Reig C. Reparación de lesiones ureterales complejas: presentación de tres casos clínicos y análisis de las diferentes opciones terapéuticas [Surgical repair of complex ureteral injuries: three clinical cases and analysis of different technical approaches.]. *Arch Esp Urol.* 2022;75(1):77-81. (In Spanish). PMID: 35173069
38. Lin CW, Chen JC, Huang WJ, Lin TP. Whole ureter replacement with Yang-Monti principle: successful treatment of challenging conditions. *BMC Urol.* 2022;22(1):198. DOI: 10.1186/s12894-022-01150-0
39. Кан Д.В. *Кишечная пластика мочеточника.* М.: Медицина; 1968. Kahn D.V. *Intestinal plasty of the ureter.* Moscow: Medicine; 1968. (In Russian).
40. Tosatti E. Plastiche intestinali in urologia [Enteroplasty in urology]. *Minerva Urol.* 1958;10(3):51-54. (In Italian). PMID: 13565841
41. Koch MO, Gurevitch E, Hill DE, McDougal WS. Urinary solute transport by intestinal segments: a comparative study of ileum and colon in rats. *J Urol.* 1990;143(6):1275-1279. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)40254-0
42. Tscholl R, Tettamanti F, Zingg E. Ileal substitute of ureter with reflux-plasty by terminal intussusception of bowel: animal experiments and clinical experience. *Urology.* 1977;9(4):385-389. DOI: 10.1016/0090-4295(77)90211-4
43. Pope J, Koch MO. Ureteral replacement with reconfigured colon substitute. *J Urol.* 1996;155(5):1693-1695. PMID: 8627855
44. Ubrig B, Waldner M, Roth S. Reconstruction of ureter with transverse retubularized colon segments. *J Urol.* 2001;166(3):973-976. PMID: 11490258
45. Ubrig B, Roth S. Reconfigured colon segments as a ureteral substitute. *World J Urol.* 2003;21(3):119-122. DOI: 10.1007/s00345-003-0320-9
46. Castellan M, Gosalbez R. Ureteral replacement using the Yang-Monti principle: long-term follow-up. *Urology.* 2006;67(3):476-479. DOI: 10.1016/j.urology.2005.09.005
47. Lazica DA, Ubrig B, Brandt AS, von Rundstedt FC, Roth S. Ureteral substitution with reconfigured colon: long-term followup. *J Urol.* 2012;187(2):542-548. DOI: 10.1016/j.juro.2011.09.156
48. Melnikoff AE. Sur le remplacement de l'uretere par anse isolee de l'intestine grele. *Rev Clin Urol.* 1912;1:601-603.
49. Dagash H, Sen S, Chacko J, Karl S, Ghosh D, Parag P, Mackinnon AE. The appendix as ureteral substitute: a report of 10 cases. *J Pediatr Urol.* 2008;4(1):14-19. DOI: 10.1016/j.jpuro.2007.08.004
50. Komyakov B, Ochelenko V, Guliev B, Shevnin M. Ureteral substitution with appendix. *Int J Urol.* 2020;27(8):663-669. DOI: 10.1111/iju.14268
51. Jang TL, Matschke HM, Rubenstein JN, Gonzalez CM. Pyeloureterostomy with interposition of the appendix. *J Urol.* 2002;168(5):2106-2107. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64306-6
52. Richter F, Stock JA, Hanna MK. The appendix as right ureteral substitute in children. *J Urol.* 2000;163(6):1908-1912. PMID: 10799226
53. Komatz Y, Itoh H. A case of ureteral injury repaired with appendix. *J Urol.* 1990;144(1):132-133. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)39391-6
54. Gomez-Avraham I, Nguyen T, Drach GW. Ileal patch ureteroplasty for repair of ureteral strictures: clinical application and results in 4 patients. *J Urol.* 1994;152(6 Pt 1):2000-2004. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)32290-5

55. Reggio E, Richstone L, Okeke Z, Kavoussi LR. Laparoscopic ureteroplasty using on-lay appendix graft. *Urology*. 2009;73(4):928.e7-10. DOI: 10.1016/j.urology.2008.06.034
56. Duty BD, Kreshover JE, Richstone L, Kavoussi LR. Review of appendiceal onlay flap in the management of complex ureteric strictures in six patients. *BJU Int*. 2015;115(2):282-287. DOI: 10.1111/bju.12651
57. Wang J, Xiong S, Fan S, Yang K, Huang B, Zhang D, Zhu H, Ji M, Chen J, Sun J, Zhang P, Li X. Appendiceal Onlay Flap Ureteroplasty for the Treatment of Complex Ureteral Strictures: Initial Experience of Nine Patients. *J Endourol*. 2020;34(8):874-881. DOI: 10.1089/end.2020.0176
58. Wang J, Li Z, Fan S, Xiong S, Yuan C, Meng C, Zhang J, Zhang X, Zhang P, Ji M, Chen J, Yang K, Li X. Robotic ureteroplasty with appendiceal onlay flap: an update on the outcomes of 18-month follow-up. *Transl Androl Urol*. 2022;11(1):20-29. DOI: 10.21037/tau-21-840
59. Cheng S, Fan S, Wang J, Xiong S, Li X, Xu Y, Li Z, Guan H, Zhang P, Zhu H, Huang C, Zhang L, Yang K, Li X, Zhou L. Laparoscopic and robotic ureteroplasty using onlay flap or graft for the management of long proximal or middle ureteral strictures: our experience and strategy. *Int Urol Nephrol*. 2021;53(3):479-488. DOI: 10.1007/s11255-020-02679-5
60. Гулиев Б.Г., Комяков Б.К., Авазханов Ж.П., Поваго И.А. Onlay пластика протяженных стриктур мочеточника. *Урология*. 2023;1(1):92-100. Guliev B.G., Komjakov B.K., Avazkhanov Z.P., Povago I.A. Ureteroplasty using onlay graft for long ureteral strictures. *Urologija*. 2023;1(1):92-100. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2023.1.92-100

#### Сведения об авторах | Information about the authors

**Сергей Владиславович Котов** — д-р мед. наук, профессор | **Sergey V. Kotov** — Dr.Sc.(Med), Full Prof.  
<https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>; [urokotov@mail.ru](mailto:urokotov@mail.ru)

**Оксана Владимировна Гаина** | **Oksana V. Gaina**  
<https://orcid.org/0009-0005-5959-790X>; [oksana.urologia@mail.ru](mailto:oksana.urologia@mail.ru)



## Аппаратное обрезание крайней плоти: преимущества, выбор устройства и хирургическая техника

© Сергей В. Котов<sup>1,2</sup>, Иван С. Павлов<sup>1</sup>, Никита Д. Корочкин<sup>1,2</sup>,  
Эмиль М. Алекберов<sup>1</sup>

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

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

### Аннотация

**Введение.** Циркумцизио является одним из наиболее распространённых хирургических вмешательств у мужчин. Программы ВОЗ по снижению заболеваемости ВИЧ привели к созданию различных аппаратных методик, призванных стандартизировать хирургическую технику, сократить время операции и количество осложнений.

**Цель исследования.** Изучить имеющиеся данные об эффективности и безопасности различных методик аппаратного обрезания.

**Материалы и методы.** Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных eLibrary, PubMed по следующим ключевым словам: «обрезание крайней плоти», «аппаратное обрезание», «фимоз», "circumcision", "circumcision device", "phimosis". Поиск производился независимо от даты и языка публикации. После анализа литературы для обзора отобрано 25 работ, наиболее полно отражающих тему применения аппаратного обрезания.

**Результаты.** Аппаратное обрезание позволяет значительно сократить время операции независимо от типа используемого устройства. Аппаратное циркумцизио является безопасным методом лечения, однако может иметь большую частоту нежелательных явлений по сравнению со стандартной техникой обрезания. Использование самосшивающих анастоматов является более предпочтительным по сравнению с кольцевыми устройствами ввиду меньшего количества осложнений, лучшего косметического результата и большей удовлетворённости пациентов. Статья дополнена описанием хирургической техники различных вариантов аппаратного обрезания.

**Заключение.** Аппаратное циркумцизио является эффективным и безопасным методом лечения пациентов в амбулаторных условиях, который успешно конкурирует с традиционным обрезанием крайней плоти.

**Ключевые слова:** обрезание; одноразовое устройство; крайняя плоть; фимоз; обзор

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

**Вклад авторов:** С.В. Котов — концепция исследования, разработка дизайна исследования, научное руководство, критический обзор, научное редактирование; И.С. Павлов, Н.Д. Корочкин, Э.М. Алекберов — обзор литературы, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Иван Сергеевич Павлов; [dr.pavlov.urology@gmail.com](mailto:dr.pavlov.urology@gmail.com)

**Поступила в редакцию:** 30.01.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

**Для цитирования:** Котов С.В., Павлов И.С., Корочкин Н.Д., Алекберов Э.М. Аппаратное обрезание крайней плоти: преимущества, выбор устройства и хирургическая техника. *Вестник урологии*. 2024;12(4):114-120. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-114-120.

## Device-based circumcision: advantages, choice of device and surgical technique

© Sergey V. Kotov<sup>1,2</sup>, Ivan S. Pavlov<sup>1</sup>, Nikita D. Korochkin<sup>1,2</sup>, Emil M. Alekberov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) [Moscow, Russian Federation]

<sup>2</sup> Pirogov City Clinical Hospital No. 1 [Moscow, Russian Federation]

### Abstract

**Introduction.** Circumcision is one of the most common surgical procedures for men. WHO programs aimed at reducing HIV transmission have led to the development of various circumcision devices designed to standardize

surgical techniques, reduce operating time and the number of complications.

**Objective.** To examine available data on the efficacy and safety of different methods of device-based circumcision.

**Materials & methods.** The results of a search in scientific databases such as eLibrary and PubMed were analyzed using the keywords: "circumcision", "circumcision device", and "phimosis". The search was conducted without regard to date or language of publication. After reviewing the literature, 25 articles were selected that best reflect the topic of device-assisted circumcision for further analysis.

**Results.** Device-based circumcision can significantly reduce surgical time, regardless of the type of device used. Device-based circumcision is the safe treatment method; however, it may have a higher incidence of adverse events compared to the standard circumcision technique. The use of self-suturing devices is preferred over ring devices due to fewer complications, better cosmetic results, and greater patient satisfaction. The article is supplemented with a description of the surgical technique of various options for device-based circumcision.

**Conclusion.** Device-based circumcision is effective and safe treatment method on an outpatient basis, which successfully competes with conventional circumcision of the foreskin.

**Keywords:** circumcision; disposable device; foreskin; phimosis

**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, scientific supervision, critical review, scientific editing; I.S. Pavlov, N.D. Korochkin, E.M. Alekberov — literature review, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Ivan S. Pavlov; dr.pavlov.urology@gmail.com

**Received:** 01/31/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

**For citation:** Kotov S.V., Pavlov I.S., Korochkin N.D., Alekberov E.M. Device-based circumcision in men: advantages, choice of device and surgical technique. *Urology Herald*. 2024;12(4):114-120. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-114-120.

## Введение

Циркумцизио — одно из наиболее распространённых и древних хирургических вмешательств, выполняемых у мужчин. Его производят как по медицинским показаниям, так и по религиозным или личным убеждениям. Кроме того, мужское обрезание снижает риск заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), согласно данным Кокрейновского обзора, что послужило поводом к созданию программ по добровольному мужскому обрезанию, одобренных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), в ряде африканских стран.

История традиционного обрезания насчитывает уже несколько тысячелетий, а глобализация, рост населения Земли поставили задачи сделать эту процедуру быстрой, экономически целесообразной и выполнимой повсеместно, не жертвуя при этом косметическим эффектом или отсутствием побочных эффектов. Таким образом, последние сто лет стали временем создания различных устройств, призванных облегчить выполнение данной манипуляции.

**Цель исследования:** изучить имеющиеся данные об эффективности и безопасности различных методик аппаратного обрезания.

## Алгоритм литературного поиска

Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных eLibrary,

PubMed по следующим ключевым словам: "circumcision", "circumcision device", "phimosis" («обрезание крайней плоти», «аппаратное обрезание», «фимоз»). Кроме того, мы изучили потенциально подходящие исследования или вспомогательные публикации путём поиска включённых исследований, обзоров и метаанализов. Были проанализированы рандомизированные контролируемые исследования независимо от статуса или языка публикации.

После анализа литературы для обзора отобрано 25 работ, наиболее полно отражающих тему применения аппаратного обрезания.

## Актуальность проблемы

Доля обрезанных мужчин варьируется в зависимости от географического региона; около трети населения планеты подвергается циркумцизио. Мужское обрезание — процедура, снижающая частоту заражения ВИЧ на 60%, что было доказано в ходе многочисленных рандомизированных контролируемых исследований [5]. Профилактика передачи ВИЧ в странах Южной Африки — это социально значимая проблема международного уровня. Циркумцизио является экономически эффективным инструментом борьбы с эпидемией [6], что сформировало запрос на разработку быстрых, универсальных и дешёвых методов обрезания.

За последние 20 лет были разрабо-

таны аппараты для обрезания, которые стали альтернативой стандартным хирургическим методикам. В основе таких аппаратов лежит раздавливание крайней плоти по предполагаемой линии соприкосновения тканей с одновременным достижением гемостаза [7]. Затем крайнюю плоть иссекают или позволяют отслоиться в результате ишемического некроза, как например, при использовании колец Shang ring (Wu Hu SNNDA Medical Treatment Appliance Technology Co., LTD., Wu Hu City, PRC) и PrePex (Circ MedTech Limited Tortola, British Virgin Islands) [8]. Края раны ушивают, склеивают, а иногда оставляют интактными, в частности, у детей. Начиная с устройств многоразового использования, которые выполняли функцию зажима для крайней плоти, в наши дни индустрия пришла к циркулярным одноразовым устройствам, которые одновременно являются режущим и сшивающим инструментом.

### Преимущества аппаратного обрезания

Главными целями использования аппаратного циркумцизио являются сокращение времени операции и количества осложнений, упрощение техники и улучшение косметических результатов [9]. Применение аппаратного обрезания противопоказано мужчинам с анатомическими аномалиями полового члена, парафимозом и активной генитальной инфекцией, а также при раке полового члена [9, 10]. Стоит отметить, что эффективность обрезания при склероатрофическом лихене составляет 96% [11], однако фимоз, обусловленный склероатрофическим лихеном, было предложено считать противопоказанием к аппаратному обрезанию [9].

На тему сравнения аппаратных методик с традиционным обрезанием опубликован ряд систематических обзоров и метаанализов, в том числе Кокрейновский обзор 2021 года [12 – 17].

Мы предлагаем обратиться именно к данным вышеупомянутого Кокрейновского обзора в связи с использованием авторами строгих критериев оценки уровней доказательности GRADE, а также, в отличие от других систематических обзоров и метаанализов, к классификации нежелательных явлений (НЯ), предложенной ВОЗ в руководстве по клинической оценке устройств для обрезания у взрослых мужчин [18, 19].

Так, все НЯ разделялись на лёгкие (например, небольшое кровотечение), средней тяжести (например, назначение антибиотиков, наложение швов) и тяжёлые (например, гемотрансфузия, госпитализация, необратимое повреждение тканей).

### Нежелательные явления

Ни в одном из исследований о тяжёлых побочных эффектах не сообщалось. Однако использование аппаратного обрезания может быть ассоциировано со слегка большим риском НЯ средней тяжести (в среднем больше на 8 НЯ на 1000 пациентов (низкий уровень доказательности)) и лёгких НЯ (в среднем больше на 10 НЯ на 1000 пациентов (очень низкий уровень доказательности)). При этом авторы обзора подчёркивают, что низкий уровень доказательности связан с высоким риском гетерогенности, неточности и предвзятости в оцениваемых исследованиях [17].

### Время операции

Применение аппаратных методик позволяет клинически и статистически значительно сократить время операции в среднем на 17 минут, при этом вся операция занимает не более 10 минут (средний уровень доказательности) [17].

### Боль в послеоперационном периоде

Применение аппаратных методик обрезания ассоциировано с меньшим уровнем боли в первые сутки после операции — в среднем на 1,3 по ВАШ (визуально-аналоговая шкала). Далее в течение первых 7 дней после операции разница в уровне боли между группами отсутствовала (низкий уровень доказательности) [17].

### Предпочтение пациентов

Удовлетворённость результатами была выше в группе аппаратного обрезания. В среднем больше на 143 пациента на 1000, которые были довольны результатом (низкий уровень доказательности) [17].

### Аппаратное циркумцизио: что выбрать?

Основными вариантами аппаратного циркумцизио среди взрослых в настоящий момент являются одноразовые анастоматы (disposable circumcision suture device) и кольца (in situ devices). Преимущества-

ми использования кольцевых устройств для обрезания являются короткая общая продолжительность хирургического вмешательства, не требующая большого хирургического опыта, простота изучения и применения, а также относительная удовлетворенность пациентов [15].

Основными примерами колец для обрезания у взрослых мужчин являются устройства PrePex и Shang Ring (рис. 1). Принцип действия заключается в пережатии крайней плоти между внутренним и внешним кольцами, при этом крайняя плоть может быть удалена хирургически или атрофируется естественным путём в результате ишемического некроза, что отрицательно сказывается на времени заживления раны и интенсивности отёка [20]. Стоит отметить, что в исследованиях с использованием аппаратов Shang Ring и PrePex у взрослых пациентов авторы, кроме J.H. Lei et al. (2016), не дожидались спонтанного отделения крайней плоти [21], а удаляли её хирургическим путем после наложения колец [10, 22 – 24].



**Рисунок 1.** Кольцевые устройства для обрезания: А — Shang Ring; В — PrePex  
**Figure 1.** Ring circumcision devices: A — Shang Ring; B — PrePex

В метаанализе, сравнивающем различные кольцевые устройства и стандартную технику обрезания, продолжительность операции в группе колец составила 3,3 – 10,2 мин., в то время как продолжительность в группе стандартной техники составила 10 – 23,4 мин. ( $p < 0,001$ ). Причиной такого различия в длительности операции служит отсутствие необходимости проведения дополнительного гемостаза и наложения швов. При сравнении групп по общему количеству осложнений статистически значимых различий выявлено не было [15].

Анастоматы совмещают отсечение крайней плоти с наложением металлических скоб и считаются наиболее эффективным вариантом с точки зрения продолжительности вмешательства и времени заживления раны [14].

В метаанализах, сравнивающих анастоматы и кольца, было продемонстрировано, что анастоматы имеют меньшую частоту осложнений, меньший уровень боли после операции, более быстрое заживление раны, удовлетворённость пациентов и лучший косметический результат [14, 16]. Причина, вероятно, заключается в особенности операции: быстрое отсечение крайней плоти и сшивание краёв раны уменьшают вероятность кровопотери и сокращают время операции, а ровный циркулярный разрез и равномерное наложение сшивающих скоб обеспечивают косметический результат и высокую удовлетворённость пациентов. В то же время использование анастоматов имеет более высокую стоимость по сравнению с кольцами [16].

Одним из устройств для обрезания крайней плоти, представленных в России, является одноразовый анастомат ZSR (Dongguan ZSR Biomedical Technology Co., Ltd, Qingxi, PRC) (рис. 2). В 2022 году было опубликовано ретроспективное исследование 394 пациентов, прооперированных при помощи данного анастомата [25]. Результаты оказались сопоставимы с данными метаанализов. Среднее время операции, частота кровотечений и частота инфекционных осложнений составили  $31,4 \pm 9,96$  мин., 2,54%, и 9,39% соответственно. При этом сахарный диабет оказался единственным статистически значимым фактором риска инфекционных осложнений операции ( $p < 0,001$ ). Выраженность боли по ВАШ непосредственно после операции состави-



**Рисунок 2.** Анастомат ZSR  
**Figure 2.** Anastomat ZSR

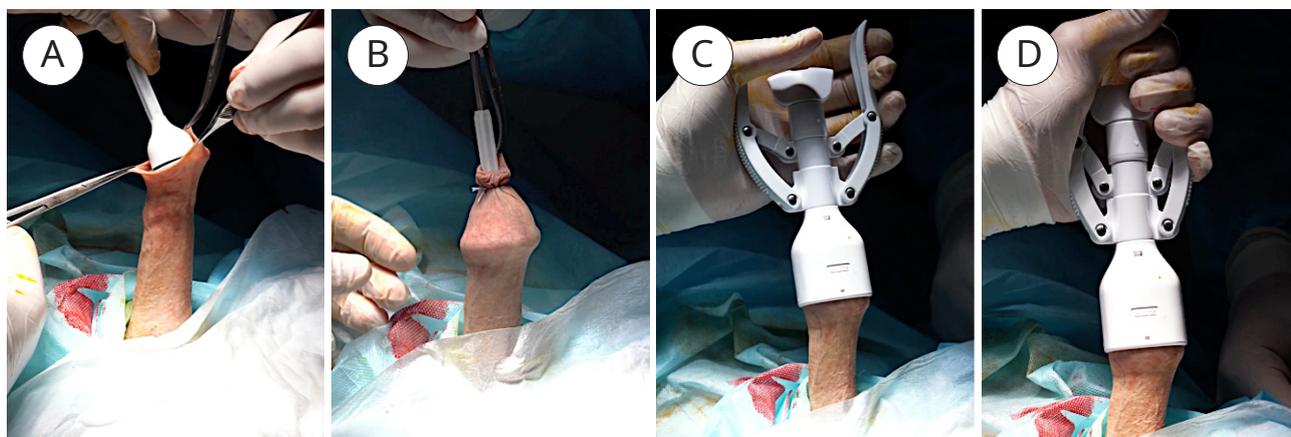
ла  $4,4 \pm 2,4$ , а уже в первые сутки опустилась до  $1,9 \pm 1,6$ . Авторы публикации резюмируют, что аппаратное обрезание может быть эффективной и безопасной альтернативой традиционной технике.

### Хирургическая техника аппаратного обрезания крайней плоти

Анастомат для циркумцизио имеет разные диаметры, и перед оперативным вмешательством подбирается соответствующий размер с использованием специальной измерительной шкалы, предоставляемой производителем. Устройство состоит из колоколообразного упора со стержнем (стожка), корпуса, рукоятки, предохранителя, кольцообразного лезвия и шовных скоб. Оперативное вмешательство обычно проводится под местной или внутривенной анестезией в положении лёжа. На крайнюю плоть накладываются три зажима типа Мос-

кит на 3, 6 и 9 часах условного циферблата, создавая при этом натяжение. Зажимы необходимо накладывать на расстоянии не менее 1 сантиметра от венечной борозды с целью обеспечения достаточного запаса кожи от раны до головки полового члена. При необходимости возможно выполнение дорсального разреза крайней плоти. Стожок вводится в препуциальный мешок (рис. 3А) и сопоставляется с головкой полового члена, а крайняя плоть фиксируется на нём с помощью шовного материала или специального пластикового хомута, стожок, в свою очередь, наклоняется под углом в  $30 - 45$  градусов от горизонтального уровня, чтобы сохранить уздечку (рис. 3В). Затем вставляется корпус анастомата и фиксируется винтом (рис. 3С). После снятия предохранителя рукоятка анастомата сжимается в течение 30 секунд с целью достижения лучшего гемостаза (рис. 3D). Крайняя плоть при этом мгновенно рассекается с одновременным анастомозированием шовными скобами (рис. 4). После процедуры рекомендуется сжимать рану в течение пяти минут, а резиновое кольцо, фиксирующее скобы, разрезается через каждые 3 – 5 скоб, чтобы не допустить чрезмерного сжатия. В случае активного кровотечения, возможно, наложение гемостатического шва. Вмешательство завершается покрытием стерильной самофиксирующейся повязкой.

При выполнении аппаратного обрезания с помощью кольцевых устройств в препуциальный мешок помещается внутреннее кольцо и располагается на уровне



**Рисунок 3.** Этапы операции: А — стожок вводится в препуциальный мешок; В — крайняя плоть фиксирована на стожке шовным материалом; С — анастомат фиксирован на крайней плоти; D — рукоятка анастомата сжимается в течение 30 секунд

**Figure 3.** Surgery stages: A — a concave seat is inserted into the preputial sac; B — foreskin is fixed on the seat with suture material; C — the anastomat is fixed on the foreskin; D — the anastomat handgrip is compressed for 30 seconds



**Рисунок 4.** Вид полового члена после операции  
**Figure 4.** View of the penis after surgery

венечной борозды. После этого наружное кольцо фиксируется к внутреннему, зажимая между ними крайнюю плоть. Далее крайняя плоть дистальнее наложенного

кольца отсекается острым путём по краю кольца либо остаётся интактной, в результате чего она подвергается ишемическому некрозу и отпадает самостоятельно впоследствии. Кольцевое устройство удаляется через 1 – 3 недели после операции.

### Заключение

Аппаратное циркумцизио является методикой, которая может конкурировать с традиционным обрезанием и применяться повсеместно. Применение аппаратных методик обрезания позволяет значительно сократить время операции, следовательно, занятость операционной бригады и стола. Несмотря на то, что применение аппаратного обрезания ассоциировано со слегка большей частотой НЯ, оно в то же время сопряжено с меньшим уровнем боли в первые сутки после операции и более высоким уровнем удовлетворённости пациентов. Несомненными плюсами являются возможность амбулаторного применения и универсальность устройств, позволяющие овладеть техникой выполнения манипуляции практически любому специалисту за короткий срок. Решение о применении той или иной методики необходимо принимать совместно с пациентом, учитывая как объективные данные, так и его желание.

### Список литературы | References

- Malone P, Steinbrecher H. Medical aspects of male circumcision. *BMJ*. 2007;335(7631):1206-1290. DOI: 10.1136/bmj.39385.382708.AD
- Siegfried N, Muller M, Deeks JJ, Volmink J. Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD003362. DOI: 10.1002/14651858.CD003362.pub2
- UNAIDS. Safe, voluntary, informed male circumcision and comprehensive HIV prevention programming: guidance for decision-makers on human rights, ethical and legal considerations. *Geneva, UNAIDS*, 2007.
- Morris BJ, Wamai RG, Henebeng EB, Tobian AA, Klausner JD, Banerjee J, Hankins CA. Estimation of country-specific and global prevalence of male circumcision. *Popul Health Metr*. 2016;14:4. *Erratum in: Popul Health Metr*. 2016;14:11. DOI: 10.1186/s12963-016-0073-5.
- Weiss HA, Dickson KE, Agot K, Hankins CA. Male circumcision for HIV prevention: current research and programmatic issues. *AIDS*. 2010;24 Suppl 4(0 4):S61-S69. DOI: 10.1097/01.aids.0000390708.66136.f4
- UNAIDS/WHO/SACEMA Expert Group on Modelling the Impact and Cost of Male Circumcision for HIV Prevention. Male circumcision for HIV prevention in high HIV prevalence settings: what can mathematical modelling contribute to informed decision making? *PLoS Med*. 2009;6(9):e1000109. *Erratum in: PLoS Med*. 2009;6(12). DOI: 10.1371/journal.pmed.1000109
- Alanis MC, Lucidi RS. Neonatal circumcision: a review of the world's oldest and most controversial operation. *Obstet Gynecol Surv*. 2004;59(5):379-395. DOI: 10.1097/00006254-200405000-00026
- Barone MA, Li PS, Awori QD, Lee R, Goldstein M. Clinical trials using the Shang Ring device for male circumcision in Africa: a review. *Transl Androl Urol*. 2014;3(1):113-124. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.01.09
- Peng YF, Cheng Y, Wang GY, Wang SQ, Jia C, Yang BH, Zhu R, Jian SC, Li QW, Geng DW. Clinical application of a new device for minimally invasive circumcision. *Asian J Androl*. 2008;10(3):447-454. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2008.00411.x
- Mutabazi V, Kaplan SA, Rwamasirabo E, Bitega JP, Ngeruka ML, Savio D, Karema C, Binagwaho A. HIV prevention: male circumcision comparison between a nonsurgical device to a surgical technique in resource-limited settings: a prospective, randomized, nonmasked trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(1):49-55. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3182631d69
- Котов С.В., Алекберов Э.М., Ирицян М.М. Современный подход к лечению склероатрофического лишена и его осложнений. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2023;16(4):34-43. Kotov S.V., Alekberov E.M., Iritsyan M.M. Modern approach to the treatment of lichen sclerosus and its complications. *Experimental and Clinical Urology*. 2023;16(4):34-43. (In Russian) DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-4-34-43

12. Huo ZC, Liu G, Li XY, Liu F, Fan WJ, Guan RH, Li PF, Mo DY, He YZ. Use of a disposable circumcision suture device versus conventional circumcision: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2017;19(3):362-367. DOI: 10.4103/1008-682X.174855
13. Cao D, Liu L, Hu Y, Wang J, Yuan J, Dong Q, Wei Q. A systematic review and meta-analysis of circumcision with Shang Ring vs conventional circumcision. *Urology*. 2015;85(4):799-804. DOI: 10.1016/j.urology.2014.12.007
14. Huang C, Song P, Xu C, Wang R, Wei L, Zhao X. Comparative efficacy and safety of different circumcisions for patients with redundant prepuce or phimosis: A network meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;43:17-25. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.04.060
15. Güler Y, Özmerdiven GÇ, Erbin A. Comparison of ring instruments and classic circumcision methods: a systematic review and meta-analysis. *Arab J Urol*. 2022;20(3):144-158. DOI: 10.1080/2090598X.2022.2071545
16. Fan Y, Cao D, Wei Q, Tang Z, Tan P, Yang L, Liu L, Liu Z, Li X, Xue W. The characteristics of circular disposable devices and in situ devices for optimizing male circumcision: a network meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:25514. DOI: 10.1038/srep25514
17. Hohlfeld AS, Ebrahim S, Zaki Shaik M, Kredon T. Circumcision devices versus standard surgical techniques in adolescent and adult male circumcisions: a Cochrane review. *BJU Int*. 2022;130(1):26-34. DOI: 10.1111/bju.15604
18. World Health Organization. Framework for Clinical Evaluation of Devices for Male Circumcision. Geneva: World Health Organization; 2012.
19. World Health Organization. Guideline on the Use of Devices for Adult Male Circumcision for HIV Prevention. Geneva: World Health Organization; 2012.
20. Lee R, Osterberg EC, Li PS, Goldstein M, Barone M, Combes SL, Sokal D, Gray R, Kigozi G, Watya S. Proper surgical training and grading of complications for Shang Ring circumcision are necessary. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(2):e11. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3182a333ad
21. Lei JH, Liu LR, Wei Q, Xue WB, Song TR, Yan SB, Yang L, Han P, Zhu YC. Circumcision with "no-flip Shang Ring" and "Dorsal Slit" methods for adult males: a single-centered, prospective, clinical study. *Asian J Androl*. 2016;18(5):798-802. DOI: 10.4103/1008-682X.157544
22. Kigozi G, Musoke R, Watya S, Kighoma N, Ssebowa P, Serwadda D, Nalugoda F, Makumbi F, Li P, Lee R, Goldstein M, Wawer M, Sewankambo N, Gray RH. The acceptability and safety of the Shang Ring for adult male circumcision in Rakai, Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(5):617-621. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3182968dda
23. Sokal DC, Li PS, Zulu R, Awori QD, Combes SL, Simba RO, Lee R, Hart C, Perchal P, Hawry HJ, Bowa K, Goldstein M, Barone MA. Randomized controlled trial of the shang ring versus conventional surgical techniques for adult male circumcision: safety and acceptability. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(4):447-455. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000061
24. Kigozi G, Musoke R, Watya S, Kighoma N, Nkale J, Nakafeero M, Namuguzi D, Serwada D, Nalugoda F, Sewankambo N, Wawer MJ, Gray RH. The safety and acceptance of the PrePex device for non-surgical adult male circumcision in Rakai, Uganda. A non-randomized observational study. *PLoS One*. 2014;9(8):e100008. DOI: 10.1371/journal.pone.0100008
25. Chou AC, Laih CY, Ku FY. A Retrospective Taiwanese-Population-Based Clinical Study on Determining the Efficacy and Safety of Disposable Circumcision Anastomat. *J Clin Med*. 2022;11(20):6206. DOI: 10.3390/jcm11206206

#### Сведения об авторах | Information about the authors

**Сергей Владиславович Котов** — д-р мед. наук, профессор | **Sergey V. Kotov** — Dr.Sc. (Med), Full Prof.,  
<https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>; [urokotov@mail.ru](mailto:urokotov@mail.ru)

**Иван Сергеевич Павлов** | **Ivan S. Pavlov**  
<https://orcid.org/0000-0003-2389-4118>; [dr.pavlov.urology@gmail.com](mailto:dr.pavlov.urology@gmail.com)

**Никита Дмитриевич Корочкин** | **Nikita D. Korochkin**  
<https://orcid.org/0000-0002-9075-2948>; [nikoro4kin@yandex.ru](mailto:nikoro4kin@yandex.ru)

**Эмиль Мушфигович Алекберов** | **Emil M. Alekberov**  
<https://orcid.org/0000-0002-0167-4344>; [alekberov.e.m@yandex.ru](mailto:alekberov.e.m@yandex.ru)

УДК 616.62-003.7-07

<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2024-12-4-121-134>

## Мультиמודальный анализ почечных камней для поиска новых биомаркеров мочекаменной болезни

© Елена О. Попова<sup>1</sup>, Сергей Ю. Ткачев<sup>1</sup>, Анастасия К. Карпенко<sup>1</sup>, Юлия А. Ли<sup>1</sup>, Павел А. Числов<sup>1</sup>, Станислав Х. Али<sup>1</sup>, Алим М. Дымов<sup>1</sup>, Андрей З. Винаров<sup>1</sup>, Анастасия А. Акованцева<sup>2</sup>, Борис П. Ершов<sup>1</sup>, Данила А. Голуб<sup>1</sup>, Мария Д. Щеклеина<sup>3</sup>, Геворг Ю. Галечян<sup>1</sup>, Даниил А. Богоедов<sup>4</sup>, Эльвира Р. Гафарова<sup>1</sup>, Роман Э. Мусаэлян<sup>5</sup>, Петр С. Тимашев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова [Москва, Россия]

<sup>2</sup> Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук [Москва, Россия]

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова [Москва, Россия]

<sup>4</sup> ООО «ГридПоинт Дайнамикс» [Москва, Россия]

<sup>5</sup> Федеральный исследовательский центр «Почвенный институт им. В. В. Докучаева» [Москва, Россия]

### Аннотация

Несмотря на развитие малоинвазивной хирургии мочекаменная болезнь по-прежнему рецидивирует в течение первых пяти лет после первого эпизода отхождения конкрементов более чем у 50% пациентов. Мочекаменная болезнь не только существенно снижает качество жизни пациентов, но и может привести к терминальной стадии почечной недостаточности, поэтому исследователи продолжают поиск новых ингибиторов кристаллизации, врачи разрабатывают и исследуют эффективность стратегий метафилактики, а учёные-физики совместно с урологами тестируют всё более совершенные источники лазерного излучения для разрушения камней. Однако для того чтобы снизить частоту рецидивов мочекаменной болезни, необходимо изучить почечные камни не только как результат изолированного процесса патологической биоминерализации в организме человека, но и в качестве биогенного минерала или горной породы, образование которых подчиняется универсальным закономерностям и которые обладают определёнными свойствами. Соответственно, почечные камни можно изучать методами, которые широко применяются в геологических науках, такими как рентгеновская микротомография и петрографический анализ шлифов минералов. В данном обзоре литературы мы рассмотрели, как мультиמודальный анализ почечных камней обеспечивает поиск новых биомаркеров мочекаменной болезни. Обсуждается, как новые данные, полученные с помощью мультиמודального анализа камней, могут быть использованы для разработки персонализированных стратегий метафилактики и лечения всех видов уролитиаза, в том числе и самого распространённого идиопатического кальций-оксалатного уролитиаза.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь; нефролитиаз; камни почек; лазерная литотрипсия; свойства почечных камней; морфология почечных камней

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-75-10100 от 15 июля 2022 года.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:** Е.О. Попова — концепция исследования, разработка дизайна исследования, обзор литературы, написание текста рукописи; С.Ю. Ткачев — научное руководство, концепция исследования, разработка дизайна исследования, обзор литературы, написание текста рукописи; А.К. Карпенко, Ю.А. Ли, П.А. Числов, Б.П. Ершов, Д.А. Голуб, Г.Ю. Галечян — обзор литературы, написание текста рукописи; С.Х. Али, А.М. Дымов, А.З. Винаров — научное руководство; А.А. Акованцева, М.Д. Щеклеина — научное редактирование; Д.А. Богоедов — научное руководство, критический обзор, написание текста рукописи; Э.Р. Гафарова — научное руководство, написание текста рукописи; Р.Э. Мусаэлян — критический обзор, написание текста рукописи; П.С. Тимашев — научное руководство, концепция исследования, разработка дизайна исследования, критический обзор, написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Сергей Юрьевич Ткачев; [tkachev\\_s\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:tkachev_s_yu@staff.sechenov.ru)

**Поступила в редакцию:** 12.04.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

**Для цитирования:** Попова Е.О., Ткачев С.Ю., Карпенко А.К., Ли Ю.А., Числов П.А., Али С.Х., Дымов А.М., Винаров А.З., Акованцева А.А., Ершов Б.П., Голуб Д.А., Щеклеина М.Д., Галечян Г.Ю., Богоедов Д.А., Гафарова Э.Р., Мусаэлян Р.Э., Тимашев П.С. Мультиמודальный анализ почечных камней для поиска новых биомаркеров мочекаменной болезни. *Вестник урологии*. 2024;12(4):121-134. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-121-134.

## Multimodal analysis of renal stones to explore new biomarkers of urolithiasis

© Elena O. Popova<sup>1</sup>, Sergey Y. Tkachev<sup>1</sup>, Anastasia K. Karpenko<sup>1</sup>, Yuliya A. Lee<sup>1</sup>, Pavel A. Chislov<sup>1</sup>, Stanislav H. Ali<sup>1</sup>, Alim M. Dymov<sup>1</sup>, Andrey Z. Vinarov<sup>1</sup>, Anastasiya A. Akovantseva<sup>2</sup>, Boris P. Ershov<sup>1</sup>, Daniil A. Golub<sup>1</sup>, Maria D. Shchekleina<sup>3</sup>, Gevorg Y. Galechyan<sup>1</sup>, Daniil A. Bogodov<sup>4</sup>, Elvira R. Gafarova<sup>1</sup>, Roman E. Musaelyan<sup>5</sup>, Peter S. Timashev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) [Moscow, Russia]

<sup>2</sup> Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences [Moscow, Russia]

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University (Lomonosov University) [Moscow, Russia]

<sup>4</sup> GridPoint Dynamics, LLC [Moscow, Russia]

<sup>5</sup> Dokuchaev Soil Institute [Moscow, Russia]

### Abstract

Despite advances in minimally invasive surgery, urolithiasis still recurs within the first five years after the first episode in more than 50% of patients. Researchers continue to search for new crystallisation inhibitors, metaphylaxis strategies and laser sources for stone destruction. Therefore, to achieve these goals, it is necessary to study kidney stones not only as the result of an isolated process of pathological biomineralisation in the human body, but also as a biogenic mineral or rock that obeys uni-versal patterns and has certain properties. Consequently, kidney stones need to be studied using methods that are widely used in the geological sciences for the study of minerals, such as computed microtomography and petrological analysis. In this review, the properties of kidney stones studied using various research methods used in geosciences are discussed. These properties are also considered as new biomarkers of urolithiasis. This review discusses how new data from multimodal stone analysis can be used to develop personalised metaphylaxis and treatment strategies for all types of urolithiasis, including the most common idiopathic calcium-oxalate urolithiasis.

**Keywords:** urolithiasis; nephrolithiasis; kidney stones; laser lithotripsy; renal stones, properties; renal stones, morphology

**Financing.** The study was conducted with the Russia Science Foundation support, grant No. 22-75-10100 signed July 15, 2022. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Authors' contribution:** E.O. Popova — study concept, study design development, literature review, drafting the manuscript; S.Y. Tkachev — supervision, study concept, study design development, data analysis, literature review, drafting the manuscript; A.K. Karpenko, Y.A. Lee, P.A. Chislov, B.P. Ershov, B.P. Ershov, D.A. Golub, G.Y. Galechyan — literature review, drafting the manuscript; S.H. Ali, A.M. Dymov, A.Z. Vinarov — supervision; A.A. Akovantsveva, M.D. Schekleina — scientific editing; D.A. Bogodov — supervision, critical review, drafting the manuscript; E.R. Gafarova — supervision, drafting the manuscript; R.E. Musaelyan — critical review, drafting the manuscript; P.S. Timashev — supervision, study concept, study design development, data analysis, literature review, drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Sergey Y. Tkachev; tkachev\_s\_yu@staff.sechenov.ru

**Received:** 04/12/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

**For citation:** Popova E.O., Tkachev S.Y., Karpenko A.K., Lee Y.A., Chislov P.A., Ali S.H., Dymov A.M., Vinarov A.Z., Akovantsveva A.A., Ershov B.P., Golub D.A., Schekleina M.D., Galechyan G.Y., Bogodov D.A., Gafarova E.R., Musaelyan R.E., Timashev P.S. Multimodal analysis of renal stones to explore new biomarkers of urolithiasis. *Urology Herald*. 2024;12(4):121-134. (in Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-121-134.

### Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) — широко распространённое заболевание, которым страдает от 10 до 15% населения по всему миру [1, 2]. Эпидемиологические исследования показали, что распространённость МКБ значительно варьируется в зависимости от возраста, пола, расы и географического положения и продолжает увеличиваться в течение последних нескольких десятилетий [3, 4]. Данная тенденция является общемировой, хотя такая динамика может

быть связана с тем, что более доступными становятся такие методы исследования, как компьютерная томография и ультразвуковое исследование. Это, в свою очередь, увеличило выявляемость МКБ, в том числе случаев бессимптомного камненосительства. По данным исследования глобального бремени заболеваний (The Global Burden of Disease Study), заболеваемость МКБ в мире выросла на 48,57%: с 77,78 млн случаев в 1990 году до 115,55 млн в 2019 году [5]. Заболеваемость мочекаменной болезнью

в Российской Федерации в 2005 году составила 176 773 случая, а в 2019 году было зарегистрировано 205 414 новых случаев с явной тенденцией к росту заболеваемости и с увеличением на 16,2% за период с 2005 по 2019 год [6]. Общая распространённость МКБ в США увеличилась с 3,2% в 1980 году до 10,1% в 2016 году [7]. Частота рецидивов достигает 10% через год после первого эпизода МКБ, до 50% в течение 5–10 лет и около 75% в течение 20 лет после заболевания [8]. Кроме того, у пациентов с МКБ увеличивается риск развития терминальной стадии хронической болезни почек, что требует постоянного и пожизненного проведения дорогостоящих процедур гемодиализа [9, 10]. Все эти факты объясняют финансовую токсичность МКБ для пациентов и систем здравоохранения государств по всему миру. Так, в 2012 году общий объём ежегодных расходов на страхование пациентов с МКБ превысил 10 млрд долларов, что свидетельствует о почти пятикратном увеличении затрат с 2000 года [11, 12].

Стремительное развитие малоинвазивной хирургии значительно улучшило качество жизни пациентов с МКБ. Однако многие проблемы диагностики и лечения до сих пор остаются нерешёнными. Продолжается поиск и тестирование новых лекарственных препаратов для метафилактики, чтобы снизить частоту рецидивов МКБ. Полное избавление от камней после операции не всегда возможно, поскольку конкременты могут задерживаться в чашечно-лоханочной системе (например, в нижнем полюсе почки) в результате ретропульсии при вмешательстве или оставаться прикреплёнными к тканям почки, а точные механизмы появления таких отложений (бляшек Randall) до сих пор остаются не совсем ясными [13, 14]. Очень важно добиться полного удаления камней (stone-free rate, SFR), поскольку небольшие остаточные фрагменты более 4 мм выступают в роли кристаллической затравки, ускоряющей образование новых конкрементов, что требует проведения повторных хирургических вмешательств [15 – 18]. Поэтому разработка новых лекарственных препаратов, которые будут останавливать повторяющиеся последовательности осаждения и роста кристаллов, является перспективным направлением в лечении МКБ [19].

В 2019 году учёными из университета

Иллинойса (США) был предложен подход GeoBioMed для решения актуальных проблем урологии. GeoBioMed объединяет принципы и методы из геологии и биологии для изучения механизмов формирования камней в почках [20]. Согласно определению, принятому в геологических науках, минералы — природные твердые вещества с определённым постоянным химическим составом [21]. Камни в почках также подходят под это определение и их можно рассматривать как биогенные минералы, которые также образуются в результате диagenеза — совокупности физико-химических процессов преобразования рыхлых осадков (кристаллов в составе пересыщенного раствора мочи) в осадочные горные породы (сформированные почечные камни) [21]. Минералы обладают определёнными свойствами, такими как химический состав, морфология, плотность, твёрдость, пористость [21, 22]. Следовательно, возможно применить методы геологических наук для исследования этих свойств камней в почках и моделирования их образования [23].

Структурные характеристики (такие как пористость камня, характер разрушения и распространение трещин в материале камня) могут существенно влиять на эффективность различных методов лечения МКБ [20, 23, 24]. В данном обзоре рассмотрены такие свойства почечных камней, как морфология, кристаллическая организация, пористость, которые, по-видимому, обладают большим клиническим значением. Также уделено внимание основным методам исследования данных свойств в контексте изучения механизмов МКБ и диагностической ценности. К таким методам относятся: морфоконституциональный анализ, петрографический анализ и исследование образцов с помощью рентгеновской микротомографии.

**Цель исследования.** Рассмотреть методы и роль мультимодального анализа почечных камней не только для исследования фундаментальных механизмов патологической биоминерализации, но и для поиска новых прогностических биомаркеров МКБ. Представленный обзор обращён к врачам-урологам и ученым, которые разрабатывают новые методы диагностики, лечения и метафилактики МКБ, а также к специалистам в области геологических наук, которые исследуют механизмы патологической биоминерализации.

### Алгоритм литературного поиска

Мы провели поиск в базах данных PubMed и Google Scholar по следующим терминам на английском языке: “kidney stone disease”, “urolithiasis”, “recurrent stone disease”, “proteomics”, “radiomics”, “morphology”, “crystalline architecture”, “porosity”, “permeability”, “hardness”, “cleavage”, “fracture”, “residual stone fragments”, “stone-free rate”, “GeoBioMed”, “geobiology”. Затем на основе комбинации вышеупомянутых ключевых слов были созданы специальные поисковые строки. На следующем этапе мы отфильтровали статьи в соответствии с критериями включения и критериями исключения, перечисленными ниже.

Критерии включения:

- полнотекстовые оригинальные статьи и обзоры;
- статьи с высоким импакт-фактором или высокой цитируемостью;
- статьи авторов, пользующихся большим влиянием в области геологии и урологии.

Критерии исключения:

- похожие, дублирующиеся или не очень релевантные исследования;
- литература, опубликованная не на английском языке.

После проверки типа статей и их содержания мы включили исследования в данный обзор. Кроме того, мы обнаружили другие статьи, которые соответствовали вышеупомянутым критериям через списки литературы, и впоследствии рассмотрели их в нашем обзоре. Для анализа статей мы провели описательный синтез исследований и обзоров.

### Морфологическое исследование. Что внутри, то и снаружи?

Из минералогии нам известно, что минерал — это однородная по составу и строению часть горных пород, результат диагенетических событий или совокупности физико-химических процессов преобразования осадка пересыщенного раствора [20, 21]. Чаще всего минералы обладают упорядоченной внутренней структурой (кристаллической решёткой), а состав минерала можно выразить химической формулой [21]. Однако, согласно данным исследований, однородность состава и строения минералов в природе весьма относитель-

на. Это утверждение справедливо и для почечных камней: за последние 30 лет исследований накоплен и обобщён в обзорных статьях большой массив данных, которые однозначно говорят о том, что почечные камни в большинстве случаев состоят из нескольких минералов, а также включают в себя белковые и другие соединения и имеют в своём составе вещества не только в кристаллической фазе, но и в аморфной [20, 25]. Поэтому до сих пор остаётся актуальной проблема точной идентификации минерального состава камней.

Физико-химические методы исследования, такие как рентген-дифрактометрия и инфракрасная спектроскопия с преобразованием Fourier, обладая относительно невысокой стоимостью, хорошо проявили себя в клинической практике и рекомендуются для анализа после каждого эпизода отхождения камней или после хирургического вмешательства [26 – 30]. Однако данные методы не всегда позволяют различить разные кристаллические фазы кальция оксалата (моно- и дигидрат) или кальция фосфата, а также редкие типы камней, например, состоящие из 2,8-дигидроксиаденина, что может быть принципиальным для определения этиологии МКБ [31, 32]. Поэтому изучение морфологии камня в соответствии с основными принципами минералогии в комбинации со спектроскопическими методами приобретает значение не только для учёных, исследующих механизмы МКБ, но и для практикующих врачей-урологов.

Морфологическое исследование камня может быть менее дорогостоящим и более доступным, чем спектроскопический анализ, поскольку требует только наличия стереомикроскопа и может помочь в установлении этиологической причины МКБ. При наличии цифровой лупы или цифрового оптического микроскопа, которые уже вошли в ежедневную практику патологоанатомов, возможно зафиксировать и сохранить изображение камня (что особенно важно из-за высокой вероятности рецидивирования МКБ) или отправить изображение в референс-центр для исследования петрографами. Однако в данном случае необходим специалист — врач-уролог, патологоанатом, петрограф или минералог, — который может описать камень и отнести его к определённой группе согласно морфоконституциональной классификации,

предложенной M. Daudon et al. [31 – 34]. Данная классификация основана на преобладающем соединении и внешнем виде почечного камня и включает семь типов камней, состоящих из моногидрата или дигидрата оксалата кальция, мочевой кислоты, уратных солей, карбапатита, струвита, брушита, белков и неклассифицируемых камней, которые не соответствуют морфоконституциональным особенностям ни одной из указанных групп [19 – 21]. Морфоконституциональные характеристики и химический состав камней зависят от состава мочи, который, в свою очередь, зависит от особенностей метаболизма пациентов, сопутствующих заболеваний, инфекций мочевыводящих путей [33].

Таким образом, данная классификация используется урологами для оценки дальнейшей терапевтической стратегии, однако она может быть применена только после хирургического вмешательства или отхождения камня [22, 23]. Поэтому определение химического состава камней является важной частью мультимодального анализа. Однако роль как спектроскопического, так и морфоконституционального анализа камней часто недооценивается, в то время как они необходимы для выявления нарушения обмена веществ, особенно у пациентов с рецидивирующей МКБ [24, 25].

Алгоритм описания морфологии камня незначительно отличается от того, что обычно используют петрографы или минералоги. Мы приводим его здесь, основываясь на данных E. Letavernier et al. (2022) [34]:

Морфология внешней поверхности камня:

1. размер камня и его фрагментов;
2. цвет;
3. форма камня;
4. характеристика поверхности (гладкая, шершавая).

Морфология внутренней поверхности (среза или шлифа):

1. упорядоченная структура (слоистость) или аморфное вещество в сердцевине камня;
2. наличие фрагментов бляшек Randall, наличие ядер, образовавшихся в ходе одного из этапов камнеобразования — нуклеации.

Также открывается возможность для применения искусственного интеллекта в анализе изображений камней [35], поскольку эта задача требует квалифика-

ции и опыта описания камней, что может быть затруднительно и для врача-уролога, и для патологоанатома, так как необходима подготовка в области минералогии и петрографии. Такие алгоритмы могут быть разработаны для идентификации состава смешанных камней, которые наиболее распространены среди пациентов. Разработка систем поддержки принятия врачебных решений может повысить надёжность морфоконституционального анализа в сочетании с физико-химическими исследованиями, различными данными из истории болезни и результатами анализа проб мочи. Идентификация минералов с помощью систем машинного и глубокого обучения успешно развивается в минералогии и петрографии [36 – 38].

На сегодняшний день инструменты для идентификации состава камней также активно развиваются, предстоит проделать большую работу по повышению их точности. Пионерами в использовании машинного обучения стали J. Serrat et al. (2017) с системой myStone [39]. Было собрано 454 почечных камня, достигнута общая точность 63% для набора из восьми классов, охватывающих основные группы почечных камней. В 2020 году K.M. Black et al. применили нейронную сеть ResNet101 для классификации 127 цифровых фотографий 63 камней пяти основных типов (21 — из кальций оксалат моногидрат, 17 — мочевая кислота, 7 струвитных, 4 брушитовых и 14 цистиновых) [35, 40]. Чувствительность классификационной модели зависела от состава камня и была наиболее высокой для камней из мочевой кислоты (94%), чуть меньше — для камней из кальция оксалата моногидрата (90%). Струвитные и цистиновые камни были правильно определены в 86% и 75% случаев соответственно, а брушитовые камни имели самый низкий показатель правильно идентифицированных камней — 71%, общий взвешенный показатель составил 87%. E.G. Onal et al. (2022) предложили систему распознавания изображений камней в почках с помощью камеры смартфона и глубокого обучения [41]. Было получено 222 изображения 37 камней. Чувствительность классификационной модели также различалась в зависимости от типа камня: 83% — для камней из оксалата кальция, 88% — для цистина, 77% — для мочевой кислоты и 84% — для

струвита. Эти результаты демонстрируют возможность определения состава почечных камней с помощью глубокого обучения и полученных фотографий или микроскопических изображений со смартфона.

Однако мы уже отметили ранее, что камни в очень редких случаях состоят из одного химического вещества и не всегда возможно классифицировать камень по его морфологии без достаточных знаний о возможных ассоциациях веществ. Кроме того, обширные наблюдения и наши собственные результаты указывают на то, что поверхностная морфология камня может существенно отличаться от его внутренней структуры [34, 42]. Поэтому в данном случае необходимо проводить оптическую микроскопию не только внешней поверхности камня, но и полученного среза. Однако как пациенты со смешанным составом камней будут отвечать на лечение и каковы причины рецидивов у этих групп пациентов, до сих пор остаётся неясным. Было показано, что в процессе формирования камни проходят ступенчатые диагенетические преобразования, поэтому слои материала камня могут отличаться по составу, отражая динамику изменений состава мочи, что меняет наши представления о возможности применения морфоконституциональной классификации камней [23]. Кроме того, необходимо применение таких методов, как рентгеновская компьютерная микротомография, которая позволяет исследовать не только внешнюю поверхность камня, но и его внутреннюю структуру без разрушения образца, а также позволяет определить состав камня на основании рентгеновской плотности в единицах Hounsfield.

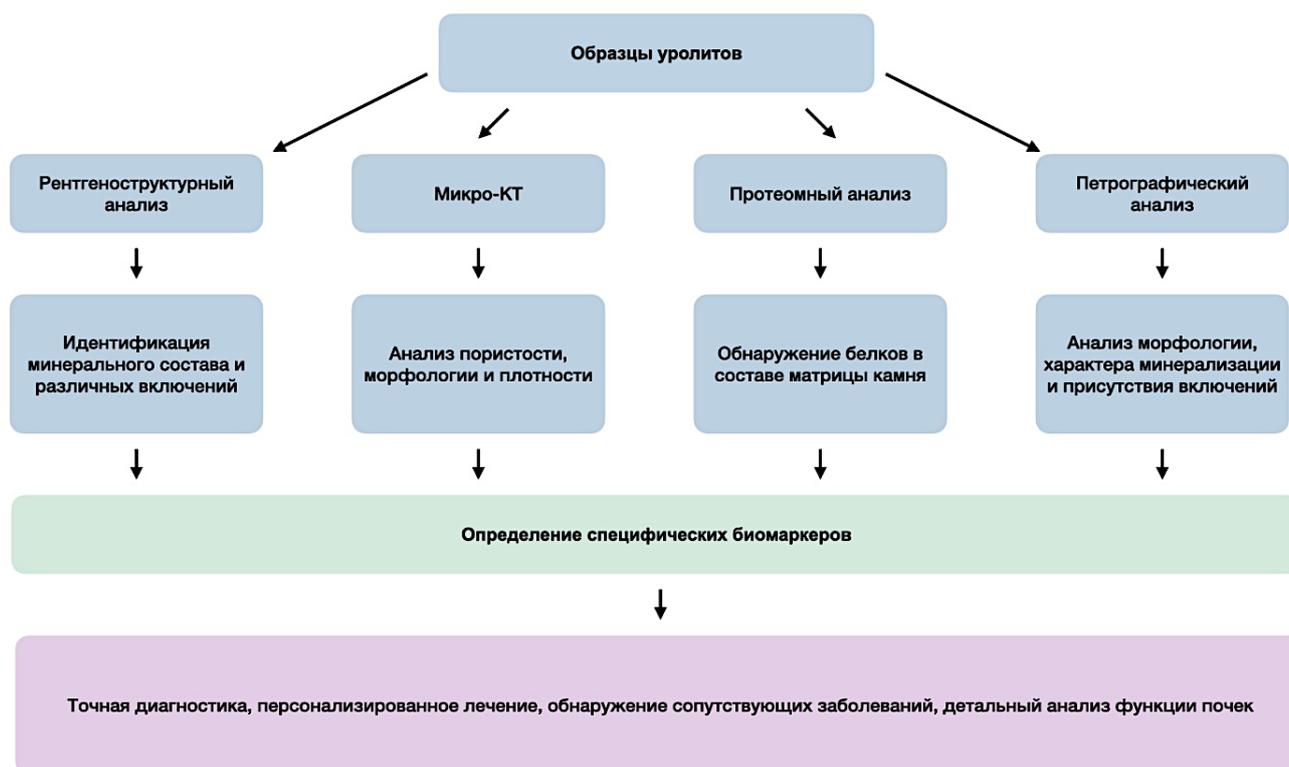
### **Роль рентгеновской микротомографии в мультимодальном анализе почечных камней**

Компьютерная рентгеновская микротомография (микро-КТ) — это один из передовых методов визуализации в арсенале исследователей, применяющийся в самых различных областях: от материаловедческих дисциплин до биомедицинских наук [43]. Способность исследовать твёрдые образцы без их разрушения способствовала росту интереса к этому методу в области геологии. Существует большое количество исследований, где технология микро-КТ применяется для детального изучения со-

става, пористости и иных свойств геологических образцов (например, минералов или образцов керна) [44]. Этот подход, если следовать парадигме GeoBioMed, стал применяться для исследования почечных камней [45] (рис. 1).

Морфология образцов является одной из самых простых, но в то же время важнейшей характеристикой образцов, которую можно проанализировать при помощи микро-КТ в геологии и родственных дисциплинах. Анализ морфологии разнится от простой неразрушающей визуализации образца до продвинутых методов сегментации (например, пор или находящихся внутри геологических образцов окаменелостей) [44]. Используя морфологический анализ (в том числе с применением методов сегментации), исследователи могут изучать внутреннюю структуру образца, исследовать трещины и поры в минералах, а также дифференцировать отдельные минеральные компоненты [45]. Например, на рисунке 2А мы видим микротомографическое изображение камня смешанного состава, состоящего из кальций оксалата моногидрата (92%) и кальция оксалата дигидрата (8%). Состав камня, который мы предполагали по результатам петрографического анализа (рис. 2Е) и анализа единиц интенсивности с калибровкой относительно фантома гидроксипатита, был подтверждён с помощью последующего рентген-дифракционного исследования (рис. 2F). Также можем сопоставить изображение, полученное с помощью микро-КТ, с изображением, полученным с помощью поляризационного микроскопа при петрографическом анализе (рис 2Е), и проанализировать плотность и пористость в зонах интереса.

Будучи частью морфологического анализа, сегментация пор и анализ пористости являются одними из самых важных применений метода микро-КТ в геологических науках. Причина такого интереса в том, что единственными альтернативами являются погружение образца в ртуть или исследование срезов с помощью электронной микроскопии. Погружение в ртуть, хотя и может быть более точным с точки зрения значнейшей пористости, способно помешать дальнейшим методам анализа образцов. В случае электронной микроскопии разрешение изображения превышает разрешение



**Рисунок 1.** Схема мультимодального анализа почечных камней для поиска новых биомаркеров мочекаменной болезни

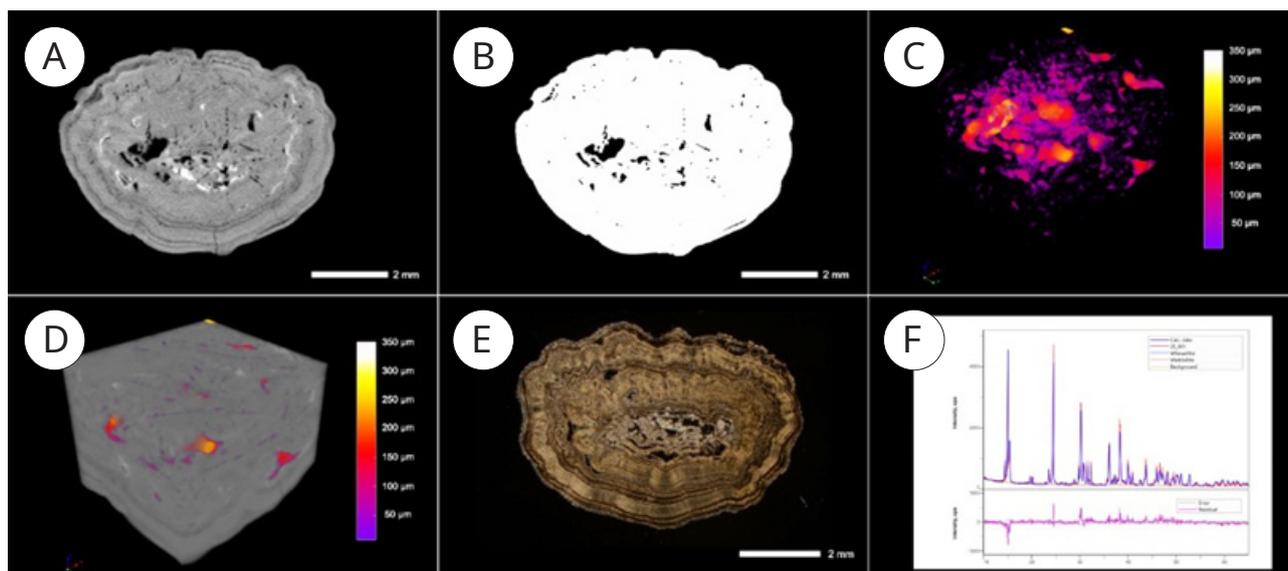
**Figure 1.** The workflow for multimodal analysis of renal stones to find new biomarkers of urolithiasis

микро-КТ и позволяет увидеть даже самые маленькие поры, но не позволяет оценить их пространственное расположение, что важно при оценке проницаемости камня для пересыщенного раствора мочи и лекарственных препаратов для перорального литолиза. Однако изображения электронной микроскопии и микро-КТ могут быть наложены друг на друга для получения более подробной информации о пористости образца [44].

Возможность неразрушающего трёхмерного исследования образца позволяет провести расширенный анализ пористости, называемый моделированием сети пор (pore network modeling, PNM). После сегментации можно применять различные алгоритмы (например, open PNM) для исследования извилистости пор, наличия открытых или закрытых пор или для построения математической модели распределения пор [44, 46 – 48]. Пористость, распределение пор по размерам и геометрия пор являются одними из наиболее важных свойств материала, которые можно использовать для прогнозирования механических свойств, моделирования потока жидкости

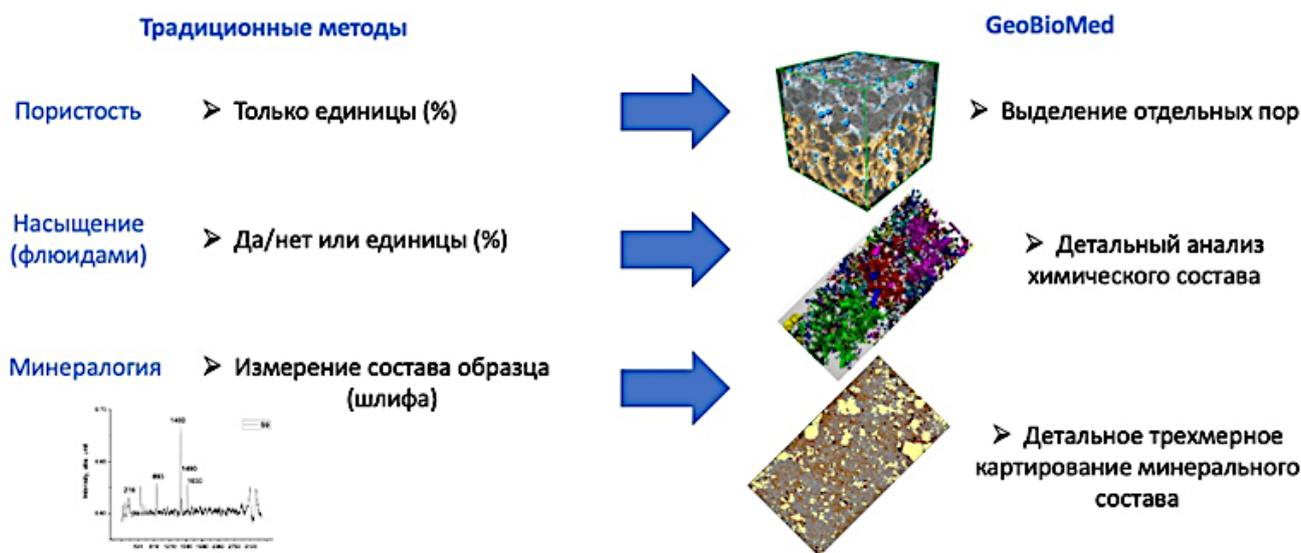
или анализа динамики жидкостей внутри материала камня [44]. Изучение пор и поровой сети стало одним из наиболее полезных подходов в геологических науках, и мы предлагаем использовать такие методы при изучении камней, следуя парадигме GeoBioMed. Как показано на рисунке 2, после сегментации почечного камня и его внутренней структуры (поровой сети) (рис. 2B, 2C) мы можем визуализировать её в пространстве с цветовым представлением распределения диаметров пор. Наложение объёма почечного камня на поровую сеть показывает фактическое распределение пор внутри материала камня (рис. 2D), что важно учитывать для анализа влияния пористости на процесс формирования камня.

Таким образом, объединение существующих урологических методов с новыми подходами, изначально пришедшими из геологических наук, делает возможным переход от простого минералогического анализа состава шлифа к точной пространственной характеристике исследуемых образцов (рис. 3).



**Рисунок 2.** Мультимодальный анализ почечного камня: А — микротомографическое изображение камня почки смешанного состава, состоящего из кальция оксалата моногидрата (92%) и кальция оксалата дигидрата (8%); В — бинаризация и сегментация почечного камня и его внутренней структуры (поровой сети); С — трёхмерная визуализация поровой сети с цветовым представлением распределения диаметров пор; D — наложение объема почечного камня на поровую сеть показывает фактическое распределение пор внутри материала камня; E — петрографический анализ шлифа камня, демонстрирующий его слоистую структуру и сложный минеральный состав; F — рентген-дифракционный анализ, позволяющий точно определить соотношение минеральных компонентов

**Figure 2.** Multimodal analysis of a kidney stone specimen: A — Micro-CT scan of the mixed COM (92%) and COD (8%) kidney stone; B — Binarization and segmentation of the kidney stone and its internal pores; C — 3D-visualisation of the internal pore network with color representations of pore diameters; D — Superimposed volume of the kidney stone with the pore network showing the actual distribution of the pores inside the stone material; E — Thin-section analysis of the stone showing layered structure and complex mineral composition; F — X-ray diffraction analysis enabling precise determination of mineral component proportion



**Рисунок 3.** Роль рентгеновской микротомографии в мультимодальном анализе почечных камней  
**Figure 3.** Role of X-ray computed micro-CT in the multimodal analysis of kidney stones

Кроме того, анализ деформаций, образующихся при лазерной литотрипсии, может быть изучен с помощью микро-КТ. Энергия лазерного излучения преобразуется в тепло и вызывает ряд физических явлений, которые разрушают камень. Это — кавитация (пузыри перегретого пара схлопываются, что приводит к перепадам давления, которые разрушают вещество камня), абляция (испарение вещества камня), образование внутренних напряжений и растрескивание камня из-за медленного выделения тепла, а также формирование ударной волны из-за быстрого выделения тепла в малом объеме камня. Несмотря на то что лазерная литотрипсия стала методом выбора при проведении уретерореноскопии или перкутанной нефролитотомии по поводу МКБ, до сих пор неизвестно, как именно лазерное излучение воздействует на морфологию остаточных фрагментов камней, реактивная поверхность которых провоцирует повторную кристаллизацию и приводит к рецидивам заболевания. Также неизвестно, как исходные свойства и морфологические особенности камня и его фрагментов (химический состав, пористость, твердость, наличие трещин и деформаций, шероховатость) могут влиять на отдаленные результаты лазерной литотрипсии, хотя влияние данных свойств было показано для дистанционной ударно-волновой литотрипсии [24]. Например, в ходе эксперимента камень не разрушается полностью, но в нём можно анализировать внутренние дефекты, трёхмерная морфология которых может быть оценена при помощи рентгеновского томографа. На каждой итерации дробления осуществляется визуализация вплоть до полного разрушения камня. Таким образом, возможно исследовать паттерны структурных изменений при дроблении камней разных типов при разных настройках лазера.

### **Петрографический анализ: историческая запись метаболических нарушений**

Петрографический анализ шлифов камня с помощью световой и поляризационной микроскопии может применяться в качестве альтернативы рамановской и рентген-дифракционной спектрометрии для определения состава камня, согласно руководству Европейской Ассоциации Урологов по лечению МКБ [26]. Микроскопия шлифов в поляризованном свете остаётся

основным методом петрографии (описательной науки о свойствах горных пород) и минералогии. На данный момент петрографический анализ занимает промежуточное положение между методами, которые широко используются в клинической практике, и фундаментальными методами изучения формирования камней. Петрографы готовят срезы образцов (шлифы), нарезают их очень тонкими слоями, обычно толщиной 30 мкм, и устанавливают их на медных шайбах или стеклянных предметных стёклах. Пример такого шлифа кальций-оксалатного камня можно увидеть на рисунке 2Е. Затем полученные шлифы изучаются под микроскопом в поляризованном свете [49]. Поскольку различные минералы обладают уникальными оптическими свойствами, такими как плеохроизм (изменение цвета при различной ориентации кристаллов) и углы экстинкции (углы, при которых вещество кажется темным), наблюдая эти оптические свойства под поляризованным светом, возможно определить минеральный состав образца [50]. В руках опытного петрографа этот метод позволяет быстро, дёшево и точно оценить минеральный состав образца и изучить такие особенности, как размер и форма кристаллов, зональность и ритмы роста минералов, наличие белковых включений и белковой матрицы камня, что даёт более глубокое представление о процессах образования камней [51]. В комбинации с анализом транскриптома и протеома включений камня возможно установить ключевые белки, участвующие в его образовании, которые могут служить в качестве новых биомаркеров и мишеней для ингибиторов кристаллизации [51].

Однако до сих пор не разработано стандартизированного протокола по определению состава камня с диагностической целью с помощью петрографического анализа, что делает широкое распространение данного метода исследования в клинической практике затруднительным, несмотря на относительно низкую стоимость и достаточную информативность. Такой анализ должен проводить специалист в области петрографии и минералогии, также знакомый с классификациями почечных камней, понимающий клиническую значимость данного метода исследования [52]. Поэтому петрографический анализ шлифов камней и обработка полученных изображений с по-

мощью методов искусственного интеллекта (машинное и глубокое обучение) в будущем могут служить не только в качестве инструмента для точного определения состава камня, но и для оценки метаболического статуса пациента на протяжении времени образования камня с целью подбора оптимальной схемы метафилактики [20]. Такие системы уже разрабатываются в геологических науках для идентификации минералов и горных пород, что делает возможной коллаборацию урологов и минералогов для создания системы поддержки и принятия врачебных решений [50]. Машинное и глубокое обучение уже с успехом применяется в области идентификации минерального состава камней на изображениях, полученных с помощью цифрового фотоаппарата, камеры смартфона и эндоскопической камеры, однако стоит отметить, что не все системы способны распознавать два и более компонента в составе образца, а лишь определяют преобладающий компонент состава [35, 41, 53, 54, 55].

Петрографический анализ в комбинации с компьютерной микротомографией позволяет установить закономерности образования камней, охарактеризовать частицы, образующиеся при лазерной литотрипсии, что важно для подбора оптимальных режимов дистанционной или контактной лазерной литотрипсии [24].

### **Роль мультимодального анализа в исследованиях мочекаменной болезни**

Одна из проблем МКБ заключается в отсутствии такой классификации почечных камней, которая бы позволила врачу-урологу однозначно определить этиологию заболевания и выбрать правильную стратегию метафилактики. Каждая из существующих классификаций описывает камень на основе одного или двух свойств (химический состав, анатомическая локализация, плотность в единицах Hounsfield, рентгенконтрастность) и обладает определённым клиническим значением, однако имеет ограниченную предиктивную роль [56].

Используя как клинические методы исследования, так и фундаментальные методы геологии и биологии, возможно получать больше информации о свойствах камня, таких как: морфология, состав, пористость, зональность и ритмы роста кристаллов в слоях камня, наличие белковых

соединений (рис. 3). Кроме того, необходим сбор клинических данных пациента (его показатели анализов крови, мочи, данные анамнеза). Далее все полученные параметры могут быть обработаны с помощью методов кластеризации данных для прогнозирования рецидива, моделирования параметров камнеобразования в искусственных системах, подбора оптимальных методов лечения и поиска взаимосвязи между различными методами исследования камней, поскольку не все из них могут быть одинаково доступны во всех учреждениях и городах нашей страны.

Такой подход требует не только интеграции врачей, геологов, биологов и других учёных, но и привлечения специалистов по машинному обучению. Исследователи по всему миру могут обмениваться полученными результатами для обучения прогностических моделей. Огромное количество разнообразных обработанных данных может повысить точность модели. Такие системы уже активно разрабатываются, однако в основном они используют данные анамнеза пациентов [57].

Свойства самих камней как минералов рассматриваются редко, чаще всего всё ограничивается только химическим составом, что определяется либо спектроскопическими, либо рентгеноструктурными методами, которые не всегда точно указывают этиологию МКБ и могут привести к ошибочным диагнозам, как уже было отмечено ранее. Системы кластеризации, вероятно, могут помочь преодолеть разрыв между морфоконституциональной, химической и диагенетическими классификациями, но самое важное — обеспечить базу для прогнозирования течения МКБ.

### **Заключение**

В данном обзоре рассмотрен подход к мультимодальному анализу свойств почечных камней и такие методы их изучения, как световая микроскопия, рентгеновская микротомография и петрографический анализ с помощью светового и поляризационного микроскопов. Морфологический анализ является более доступным методом исследования, чем спектрометрические методы. Также исследование морфоконституциональных характеристик камней по классификации M. Daudon et al. с помощью световой микроскопии может указать

на этиологию МКБ и служить в качестве биомаркера. Однако почечные камни, как и природные минералы, почти никогда не состоят из одного или двух веществ, а содержат в своём составе множество минералов, которые являются результатом диагенетических фазовых переходов и могут отражать метаболические изменения во время формирования камня.

Петрографический анализ шлифов камня с помощью световой и поляризационной микроскопии может применяться в качестве альтернативы рамановской и рентген-дифракционной спектроскопии для определения состава камня, а в комбинации с рентгеновской микротомографией позволяет установить закономерности образования камней, охарактеризовать частицы, образующиеся при лазерной литотрипсии, что важно для подбора оптимальных режимов лазера. Анализ транскриптома и протеома включений камня может установить ключевые белки, участвующие в его образовании, которые служат в качестве новых биомаркеров и мишеней для ингибиторов кристаллизации. Мы можем предполагать, что в будущем петрографический анализ шлифов камней и обработка полученных изображений с помощью искусственного интеллекта могут служить в качестве диагностического инструмента и записи метаболического статуса пациента на протяжении времени образования камня, как это было показано на примере изображений, полученных с помощью цифровой камеры высокого разрешения, эндоскопической камеры или камеры смартфона. Таким образом, подходы, заимствованные из геологии и минералогии, такие как использование искусственного интеллекта для стандартизации анализа изображений тонких срезов, полученных с помощью поляризационной и конфокальной микроскопии, в будущем могут повысить точность диагностики.

Важно отметить, что при исследовании камней в почках следует сочетать морфоконституциональный анализ и анализ химического состава, например, световую микроскопию и инфракрасную спектроскопию, микро-КТ или петрографический анализ и рентген-дифракционную спектроскопию, если это возможно. Для такого комбинированного исследования необходимо разработать критерии включения, например данные пациента и результаты

анализов крови. В условиях ограниченных финансовых ресурсов не следует пренебрегать морфоконституциональным анализом, поскольку он облегчает постановку диагноза в нестандартных ситуациях, однако следует помнить о том, что пока данный метод исследования не включён ни в российские, ни в международные клинические рекомендации.

Пациентов с рецидивирующей мочекаменной болезнью рекомендуется включать в лонгитюдные исследования с мультимодальным анализом всех камней. Мы предполагаем, что сбор информации о свойствах камней может служить базой данных для моделирования образования камней в почках с целью выбора вариантов лечения и поиска молекул, ингибирующих рост. Кроме того, сбор разнообразной информации о свойствах почечных камней необходим для разработки новых классификаций с использованием машинного обучения и разработки систем поддержки принятия врачебных решений.

#### Ключевые моменты

1. Мультимодальный анализ почечных камней с помощью методов геологических наук включает в себя применение таких методов, как: рентгеновская микротомография, петрографический анализ образцов и шлифов камней при помощи светового и поляризационного микроскопа, сканирующая электронная микроскопия с картированием минералов.

2. Исследование морфологии камня с помощью световой микроскопии может указать на этиологию и служить в качестве биомаркера различных форм заболевания, однако большинство камней является смешанным по составу, который может значительно меняться в ходе образования, а структура и состав внутри камня могут существенно отличаться от его исследуемой поверхности.

3. Рентгеновская микротомография почечных камней позволяет детально исследовать внутреннюю структуру образцов (пористость), которая может влиять на результаты дистанционной и лазерной литотрипсии, а также перорального литолиза.

4. Петрографический анализ шлифов (тонких пластинок) камня с помощью световой и поляризационной микроскопии может применяться в качестве альтернативы рамановской и рентген-дифракционной

спектрометрии для определения состава камня, а в комбинации с компьютерной микротомографией позволяет установить закономерности образования камней, охарактеризовать частицы, образующиеся при лазерной литотрипсии, что важно для подбора оптимальных режимов лазера.

5. В перспективе петрографический анализ шлифов камней и обработка полученных изображений с помощью искусственного интеллекта может служить в качестве диагностического инструмента и записи метаболического статуса пациента на протяжении времени образования камня.

#### Список литературы | References

1. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S, Traxer O, Tiselius HG. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16008. DOI: 10.1038/nrdp.2016.8
2. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol*. 2017;35(9):1301-1320. DOI: 10.1007/s00345-017-2008-6
3. Ferraro PM, Cunha TDS, Curhan GC. Sex Differences and the Risk of Kidney Stones. *Semin Nephrol*. 2022;42(2):230-235. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2022.04.012
4. Edvardsson VO, Indridason OS, Haraldsson G, Kjartansson O, Palsson R. Temporal trends in the incidence of kidney stone disease. *Kidney Int*. 2013;83(1):146-152. *Erratum in: Kidney Int*. 2013;83(5):972. DOI: 10.1038/ki.2012.320
5. Institute for Health Metrics and Evaluation. *GBD Results*. Accessed on 9.05.2023  
URL: <https://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-results>
6. 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
7. Chewcharat A, Curhan G. Trends in the prevalence of kidney stones in the United States from 2007 to 2016. *Urolithiasis*. 2021;49:27-39. DOI: 10.1007/s00240-020-01210-w
8. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet*. 2006;367(9507):333-344. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68071-9
9. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Morgan C, Samuel S, Klarenbach SW, Curhan GC, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ*. 2012;345:e5287. DOI: 10.1136/bmj.e5287
10. Shoag J, Halpern J, Goldfarb DS, Eisner BH. Risk of chronic and end stage kidney disease in patients with nephrolithiasis. *J Urol*. 2014;192(5):1440-1445. DOI: 10.1016/j.juro.2014.05.117
11. Green BW, Labagnara K, Feiertag N, Gupta K, Donnelly J, Watts KL, Crivelli JJ, Assimos DG, Small AC. Financial Toxicity of Nephrolithiasis: The First Assessment of the Economic Stresses of Kidney Stone Treatment. *Urology*. 2022;170:46-52. DOI: 10.1016/j.urology.2022.08.042
12. Litwin MS, Saigal CS, Yano EM, Avila C, Geschwind SA, Hanley JM, Joyce GF, Madison R, Pace J, Polich SM, Wang M; Urologic Diseases in America Project. Urologic diseases in America Project: analytical methods and principal findings. *J Urol*. 2005;173(3):933-937. DOI: 10.1097/01.ju.0000152365.43125.3b
13. Khan SR, Canales BK, Dominguez-Gutierrez PR. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(6):417-433. DOI: 10.1038/s41581-020-00392-1
14. Zou XC, Luo CW, Yuan RM, Jin MN, Zeng T, Chao HC. Develop a radiomics-based machine learning model to predict the stone-free rate post-percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis*. 2024;52(1):64. DOI: 10.1007/s00240-024-01562-7
15. Sivalingam S, Streeper NM, Sehgal PD, Sninsky BC, Best SL, Nakada SY. Does Combination Therapy with Tamsulosin and Tolterodine Improve Ureteral Stent Discomfort Compared with Tamsulosin Alone? A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *J Urol*. 2016;195(2):385-390. DOI: 10.1016/j.juro.2015.08.104
16. Yakoubi R, Lemdani M, Monga M, Villers A, Koenig P. Is there a role for  $\alpha$ -blockers in ureteral stent related symptoms? A systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2011;186(3):928-934. DOI: 10.1016/j.juro.2011.04.061
17. Lucio J 2nd, Korkes F, Lopes-Neto AC, Silva EG, Mattos MH, Pompeo AC. Steinstrasse predictive factors and outcomes after extracorporeal shockwave lithotripsy. *Int Braz J Urol*. 2011;37(4):477-482. DOI: 10.1590/s1677-55382011000400006
18. Steinberg RL, Johnson BA, Sorokin I, Garbens A, Ganesan V, Crivelli J, Akhtar A, Antonelli J, Pearle M. PD34-02 natural history of residual fragments after aggressive ureteroscopy and fragment retrieval. *Journal of Urology*. 2020;203(Supplement 4):e711-e712. DOI: 10.1097/JU.0000000000000905.02
19. Fouke BW. An apatite for kidney stones. *Nat. Geosci*. 2022;15:692-693. DOI: 10.1038/s41561-022-01013-1
20. Sivaguru M, Lieske JC, Krambeck AE, Fouke BW. GeoBioMed sheds new light on human kidney stone crystallization and dissolution. *Nat Rev Urol*. 2020;17(1):1-2. DOI: 10.1038/s41585-019-0256-5
21. Haldar SK, Tišljarić J. Chapter 2 – Basic Mineralogy. In: Haldar SK, Tišljarić J, eds. *Introduction to Mineralogy and Petrology*. Oxford: Elsevier; 2020:39-79.
22. Broz M, Cook R, Whitney D. Microhardness, toughness, and modulus of Mohs scale minerals. *American Mineralogist*. 2006;91(1):135-142. DOI: 10.2138/am.2006.1844
23. Sivaguru M, Saw JJ, Williams JC Jr, Lieske JC, Krambeck AE, Romero MF, Chia N, Schwaderer AL, Alcalde RE, Bruce WJ, Wildman DE, Fried GA, Werth CJ, Reeder RJ, Yau PM, Sanford RA, Fouke BW. Geobiology reveals how human kidney stones dissolve in vivo. *Sci Rep*. 2018;8(1):13731. DOI: 10.1038/s41598-018-31890-9
24. Todorov LG, Sivaguru M, Krambeck AE, Lee MS, Lieske JC, Fouke BW. GeoBioMed perspectives on kidney stone recurrence from the reactive surface area of SWL-derived particles. *Sci Rep*. 2022;12(1):18371. DOI: 10.1038/s41598-022-23331-5
25. Manzoor MAP, Agrawal AK, Singh B, Mujeeburahiman M, Rekha PD. Morphological characteristics and microstructure of kidney stones using synchrotron radiation  $\mu$ CT reveal the mechanism of crystal growth and aggregation in mixed stones. *PLoS One*. 2019;14(3):e0214003. DOI: 10.1371/journal.pone.0214003
26. The European Association of Urology (EAU). *Urolithiasis Guidelines*. Accessed on 24.04.2024.  
URL: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis/>

27. American Urological Association. *Kidney Stones: Surgical Management Guideline*. Accessed on 24.04.2024.  
URL: <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/kidney-stones-surgical-management-guideline>
28. American Urological Association. *Kidney Stones: Medical Management Guideline*. Accessed on 24.04.2024.  
URL: <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/kidney-stones-medical-management-guideline>
29. Geraghty RM, Davis NF, Tzeltes L, Lombardo R, Yuan C, Thomas K, Petrik A, Neisius A, Türk C, Gambaro G, Skolarikos A, Somani BK. Best Practice in Interventional Management of Urolithiasis: An Update from the European Association of Urology Guidelines Panel for Urolithiasis 2022. *Eur Urol Focus*. 2023;9(1):199-208.  
DOI: 10.1016/j.euf.2022.06.014
30. Akram M, Jahrreiss V, Skolarikos A, Geraghty R, Tzeltes L, Emilliani E, Davis NF, Somani BK. Urological Guidelines for Kidney Stones: Overview and Comprehensive Update. *J Clin Med*. 2024;13(4):1114.  
DOI: 10.3390/jcm13041114
31. Daudon M, Bader CA, Jungers P. Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc*. 1993;7(3):1081-1104; discussion 1104-1106.  
PMID: 8146609
32. Daudon M, Dessombz A, Frochet V, Letavernier E, Haymann JP, Jungers P, Bazin D. Comprehensive morpho-constitutional analysis of urinary stones improves etiological diagnosis and therapeutic strategy of nephrolithiasis. *Comptes Rendus Chim*. 2016;19(11-12):1470-1491.  
DOI: 10.1016/j.crci.2016.05.008
33. Cloutier J, Villa L, Traxer O, Daudon M. Kidney stone analysis: "Give me your stone, I will tell you who you are!". *World J Urol*. 2015;33(2):157-169.  
DOI: 10.1007/s00345-014-1444-9
34. Letavernier E, Bazin D, Daudon M. Description of Stone Morphology and Crystalluria Improve Diagnosis and Care of Kidney Stone Formers. *Healthcare (Basel)*. 2022;11(1):2.  
DOI: 10.3390/healthcare11010002
35. Black KM, Law H, Aldoukhi A, Deng J, Ghani KR. Deep learning computer vision algorithm for detecting kidney stone composition. *BJU Int*. 2020;125(6):920-924.  
DOI: 10.1111/bju.15035
36. Tang K, Wang YD, Mostaghimi P, Knackstedt M, Hargrave C, Armstrong RT. Deep convolutional neural network for 3D mineral identification and liberation analysis. *Minerals Engineering*. 2022;183:107592.  
DOI: 10.1016/j.mineng.2022.107592
37. Wu B, Ji X, He M, Yang M, Zhang Z, Chen Y, Wang Y, Zheng X. Mineral Identification Based on Multi-Label Image Classification. *Minerals*. 2022;12(11):1338.  
DOI: 10.3390/min12111338
38. Long T, Zhou Z, Hancke G, Bai Y, Gao Q. A Review of Artificial Intelligence Technologies in Mineral Identification: Classification and Visualization. *J Sens Actuator Netw*. 2022;11(3):50.  
DOI: 10.3390/jsan11030050
39. Serrat J, Lumbreras F, Blanco F, Valiente M, López-Mesas M. myStone: A system for automatic kidney stone classification. *Expert Syst Appl*. 2017;89:41-51.  
DOI: 10.1016/j.eswa.2017.07.024
40. Stone L. Assessing kidney stone composition using deep learning. *Nat Rev Urol*. 2020;17:192-193.  
DOI: 10.1038/s41585-020-0301-4
41. Onal EG, Tekgul H. Assessing kidney stone composition using smartphone microscopy and deep neural networks. *BJUI Compass*. 2022;3(4):310-315.  
DOI: 10.1002/bco.2137
42. Fazil Marickar YM, Varma L, Koshy, P. Ultra structural study of laminated urinary stone. *Urol Res*. 2009;37:289-292.  
DOI: 10.1007/s00240-009-0210-8
43. Orhan K, ed. Micro-computed Tomography (micro-CT). In: *Medicine and Engineering*. Cham: Springer International Publishing, 2020.  
DOI: 10.1007/978-3-030-16641-0
44. Cnudde V, Boone MN. High-resolution X-ray computed tomography in geosciences: A review of the current technology and applications. *Earth-Sci Rev*. 2013;123:1-17.  
DOI: 10.1016/j.earscirev.2013.04.003
45. Williams JC Jr, Lingeman JE, Daudon M, Bazin D. Using micro computed tomographic imaging for analyzing kidney stones. *C R Chim*. 2021;24(Suppl 2):10.5802/crchim.89.  
DOI: 10.5802/crchim.89
46. Reedy CL. 3D Documentation and Analysis of Porosity in Deteriorated Historic Brick. *Stud Conserv*. 2020;65:P258-P261.  
DOI: 10.1080/00393630.2020.1752426
47. Taud H, Martinez-Angeles R, Parrot JF, Hernandez-Escobedo L. Porosity estimation method by X-ray computed tomography. *J Pet Sci Eng*. 2005;47(3-4):209-217.  
DOI: 10.1016/j.petro.2005.03.009
48. Saxena N, Hows A, Hofmann R, Alpak FO, Dietderich J, Appel M, Freeman J, Jong HD. Rock properties from micro-CT images: Digital rock transforms for resolution, pore volume, and field of view. *Adv Water Resour*. 2019;134:103419.  
DOI: 10.1016/j.advwatres.2019.103419
49. Gavin CT, Ali SN, Taily T, Olvera-Posada D, Alenezi H, Power NE, Hou J, St. Amant AH, Luyt LG, Wood S, Wu C, Razvi H, Leong HS. Novel Methods of Determining Urinary Calculi Composition: Petrographic Thin Sectioning of Calculi and Nanoscale Flow Cytometry Urinalysis. *Sci Rep*. 2016;6:19328.  
DOI: 10.1038/srep19328
50. Liu H, Ren Y-L, Li X, Hu YX, Wu JP, Li B, Luo L, Tao Z, Liu X, Liang J, Zhang YY, An XY, Fang WK. Rock thin-section analysis and identification based on artificial in-telligent technique. *Pet Sci*. 2022;19(4):1605-1621.  
DOI: 10.1016/j.petsci.2022.03.011
51. Canela VH, Bledsoe SB, Lingeman JE, Gerber G, Worcester EM, El-Achkar TM, Williams JC Jr. Demineralization and sectioning of human kidney stones: A molecular investigation revealing the spatial heterogeneity of the stone matrix. *Physiol Rep*. 2021;9(1):e14658.  
DOI: 10.14814/phy2.14658
52. Racek M, Racek J, Hupáková I. Scanning electron microscopy in analysis of urinary stones. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79(3):208-217.  
DOI: 10.1080/00365513.2019.1578995
53. Henderickx MMEL, Stoots SJM, De Bruin DM, Wijkstra H, Freund JE, Wiseman OJ, Ploumidis A, Skolarikos A, Somani BK, Şener TE, Emilliani E, Dragos LB, Villa L, Talso M, Daudon M, Traxer O, Kronenberg P, Doizi S, Taily T, Tefik T, Hendriks N, Beerlage HP, Baard J, Kamphuis GM. How Reliable Is Endoscopic Stone Recognition? A Comparison Between Visual Stone Identification and Formal Stone Analysis. *J Endourol*. 2022;36(10):1362-1370.  
DOI: 10.1089/end.2022.0217
54. Lopez F, Varelo A, Hinojosa O, Mendez M, Trinh DH, ElBeze Y, Hubert J, Estrade V, Gonzalez M, Ochoa G, Daul C. Assessing deep learning methods for the identification of kidney stones in endoscopic images. In: *43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, Mexico. 2021:2778-2781.  
DOI: 10.1109/EMBC46164.2021.9630211
55. Estrade V, Senneville BD de, Facq L, Daudon M. Endoscopic in-situ recognition of urinary stones during LASER-induced stone fragmentation: a modern, effective and essential approach in the diagnostic process in urolithiasis. *Comptes Rendus Chim*. 2022;25(1):407-416.  
DOI: 10.5802/crchim.162
56. De Coninck V, Skolarikos A, Juliebø-Jones P, Joris M, Traxer O, Keller EX. Advancements in stone classification: unveiling the beauty of urolithiasis. *World J Urol*. 2024;42(1):46.  
DOI: 10.1007/s00345-023-04746-9
57. Wang Y, Zhao Y, Therneau TM, Atkinson EJ, Tafti AP, Zhang N, Amin S, Limper AH, Khosla S, Liu H. Unsupervised machine learning for the discovery of latent disease clusters and patient subgroups using electronic health records. *J Biomed Inform*. 2020;102:103364.  
DOI: 10.1016/j.jbi.2019.103364

#### Сведения об авторах | Information about the authors

**Елена Олеговна Попова** | **Elena O. Popova**

<https://orcid.org/0000-0002-0988-512X>; [popova\\_e\\_o1@student.sechenov.ru](mailto:popova_e_o1@student.sechenov.ru)

**Сергей Юрьевич Ткачев** | **Sergey Y. Tkachev**

<https://orcid.org/0000-0002-8436-7250>; [tkachev\\_s\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:tkachev_s_yu@staff.sechenov.ru)

**Анастасия Константиновна Карпенко** | **Anastasia K. Karpenko**

<https://orcid.org/0000-0002-2318-1743>; [nastyia271130@gmail.com](mailto:nastyia271130@gmail.com)

**Юлия Августовна Ли** | **Yuliya A. Lee**

<https://orcid.org/0009-0009-7448-3934>; [julee1806@gmail.com](mailto:julee1806@gmail.com)

**Павел Анатольевич Числов** | **Pavel A. Chislov**

<https://orcid.org/0009-0004-9257-6142>; [pavel\\_chislov@mail.ru](mailto:pavel_chislov@mail.ru)

**Станислав Хусейнович Али** — канд. мед. наук | **Stanislav H. Ali** — Cand.Sc.(Med)

<https://orcid.org/0000-0002-7365-4190>; [ali\\_s\\_kh@staff.sechenov.ru](mailto:ali_s_kh@staff.sechenov.ru)

**Алим Мухамедович Дымов** — канд. мед. наук | **Alim M. Dymov** — Cand.Sc.(Med)

<https://orcid.org/0000-0001-6513-9888>; [alimdymov82@gmail.com](mailto:alimdymov82@gmail.com)

**Андрей Зиновьевич Винаров** — д-р мед. наук, профессор | **Andrey Z. Vinarov** — Dr.Sc.(Med.), Full Prof.

<https://orcid.org/0000-0001-9510-9487>; [avinarov@mail.ru](mailto:avinarov@mail.ru)

**Анастасия Александровна Акованцева** | **Anastasiya A. Akovantseva**

<https://orcid.org/0000-0002-7709-0820>; [akovantseva-a@yandex.ru](mailto:akovantseva-a@yandex.ru)

**Борис Петрович Ершов** | **Boris P. Ershov**

<https://orcid.org/0000-0002-3879-2424>; [borya.ershov@gmail.com](mailto:borya.ershov@gmail.com)

**Данила Андреевич Голуб** | **Danila A. Golub**

<https://orcid.org/0009-0007-1486-5434>; [danila.golub2001@mail.ru](mailto:danila.golub2001@mail.ru)

**Мария Дмитриевна Щеклеина** | **Maria D. Shchekleina**

<https://orcid.org/0009-0002-0681-864X>; [mary.shec@yandex.ru](mailto:mary.shec@yandex.ru)

**Геворг Юрьевич Галечян** | **Gevorg Y. Galechyan**

<https://orcid.org/0009-0009-0326-8233>; [galechyan\\_g\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:galechyan_g_yu@staff.sechenov.ru)

**Даниил Александрович Богоедов** | **Daniil A. Bogoevod**

<https://orcid.org/0000-0003-3276-7508>; [daniil.bogoevod@skoltech.ru](mailto:daniil.bogoevod@skoltech.ru)

**Эльвира Разитовна Гафарова** | **Elvira R. Gafarova**

<https://orcid.org/0000-0002-3215-2389>; [gafarova\\_e\\_r@staff.sechenov.ru](mailto:gafarova_e_r@staff.sechenov.ru)

**Роман Эдуардович Мусаэлян** | **Roman E. Musaelyan**

<https://orcid.org/0009-0000-6139-6991>; [romaniero1@gmail.com](mailto:romaniero1@gmail.com)

**Петр Сергеевич Тимашев** — д-р хим. наук, профессор | **Peter S. Timashev** — Dr.Sc. (Chem.), Full Prof.

<https://orcid.org/0000-0001-7773-2435>; [timashev\\_p\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:timashev_p_s@staff.sechenov.ru)



## Лапароскопическая пластика мочеточника пересаженной почки здоровым нативным мочеточником

© Бахман Г. Гулиев<sup>1,2</sup>, Борис К. Комяков<sup>2</sup>, Жалолиддин П. Авазханов<sup>1</sup>,  
Ойбек Ш. Абдурахманов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Центр урологии с робот-ассистированной хирургией — Городская Мариинская больница  
[Санкт-Петербург, Россия]

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова [Санкт-Петербург, Россия]

### Аннотация

**Введение.** Стриктуры мочеточника являются распространённым урологическим осложнением трансплантации почки. При коротких сужениях мочеточника применяются эндоскопические операции, при его протяжённых дефектах чаще выполняется операция Boari. Альтернативным методом может быть использование нативного мочеточника.

**Цель исследования.** Изучение результатов подобных операций у 4 больных.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 4 больных с протяжёнными стриктурами мочеточника пересаженной почки. Среди них были три женщины и один мужчина. Ранее всем пациентам была выполнена пересадка трупной почки, время от операции до развития стриктуры — от 3 месяцев до 13 лет. Вначале всем больным проводили перкутанное дренирование полостной системы пересаженной почки. После стабилизации показателей креатинина чрезбрюшинным лапароскопическим доступом выделяли лоханку или пиелоуретеральный сегмент пересаженной почки. Далее нижнюю треть ипсилатерального нативного мочеточника пересекали на уровне подвздошных сосудов. Его верхний конец клипировали и выполняли анастомоз с лоханкой или пиелоуретеральным сегментом трансплантата.

**Результаты.** Операции были успешными у всех пациентов. У трёх больных операцию удалось завершить лапароскопическим доступом. У одной больной с протяжённой облитерацией мочеточника, развившейся через 3 месяца после трансплантации на фоне несостоятельности уретероцистоаномоза и мочевого затёка, при выделении лоханки, которая была прикрыта наружной подвздошной веной, произошла травма последней с кровотечением. Это потребовало конверсии в открытый доступ, ушивания дефекта подвздошной вены, дальнейшего выделения лоханки и выполнения анастомоза с нативным мочеточником. В послеоперационном периоде у больной развился тромбоз подвздошной и бедренной вен ниже зоны ушивания, проведена успешная тромболитическая терапия. Нефростомический дренаж удаляли перед выпиской, а стент — амбулаторно через 4–6 недель после операции. В настоящее время состояние всех пациентов стабильное, трансплантат функционирует, диурез у них сохранен, креатинин крови колеблется от 106 до 180 мкмоль/л.

**Заключение.** Адекватным методом замещения протяжённых стриктур мочеточника трансплантированной почки является использование здорового нативного мочеточника.

**Ключевые слова:** пересадка почки; трансплантация почки; осложнения пересадки почки; стриктура мочеточника, пластика нативным мочеточником

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Пациенты, подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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

✉ **Корреспондирующий автор:** Бахман Гидаятович Гулиев; gulievb@mail.ru

**Поступила в редакцию:** 06.03.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

**Для цитирования:** Гулиев Б.Г., Комяков Б.К., Авазханов Ж.П., Абдурахманов О.Ш. Лапароскопическая пластика мочеточника пересаженной почки здоровым нативным мочеточником. *Вестник урологии*. 2024;12(4):135-144. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-135-144.

## Laparoscopic ureteroplasty of a transplanted kidney using a healthy native ureter

© Bakhman G. Guliev<sup>1,2</sup>, Boris K. Komyakov<sup>2</sup>, Zhaloliddin P. Avazkhanov<sup>1</sup>,  
Oybek Sh. Abdurakhmanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre for Urology with Robotic-assisted Surgery — Mariinsky City Hospital [St. Petersburg, Russia]

<sup>2</sup> Mechnikov North-Western State Medical University [St. Petersburg, Russia]

## Abstract

**Introduction.** Ureteral strictures are a common urological complication of kidney transplantation. For short narrowings of the ureter, endoscopic operations are used; for extended defects the Boari operation is often performed. An alternative method may be to use a native ureter.

**Purpose of the study.** To study the results of such operations in four patients.

**Materials & methods.** We observed four patients with extended ureteral strictures of a transplanted kidney. Among them were three women and one man. Previously, all patients had undergone a cadaveric kidney transplant; the time from the operation itself to the development of stricture ranged from 3 months to 13 years. Initially, all patients underwent percutaneous drainage of the pyelocaliceal system of the transplanted kidney. After stabilization of creatinine values, the pelvis or pyeloureteral segment of the transplanted kidney was isolated using a transperitoneal approach. Further, the lower third of the ipsilateral native ureter was crossed at the level of the iliac vessels. Its upper end was clipped and anastomosis with the pelvis or ureteropelvic junction of the graft was performed.

**Results.** The procedures were successful in all patients. In three patients the operation was completed using a laparoscopic approach. In one patient in whom extensive ureteral obliteration developed 3 months after transplantation against the background of incompetent ureterocystoneostomosis and urinary leakage, when the pelvis was isolated, which was covered by the external iliac vein, the latter was injured with bleeding. This required conversion to open access, suturing of the iliac vein defect, further excision of the pelvis and anastomosis with the native ureter. In the post-operative period, the patient developed thrombosis of the iliac and femoral veins below the suturing area, and successful thrombolytic therapy was performed. Nephrostomy drain was removed before discharge and the stent was removed on an outpatient visit 4 to 6 weeks after surgery. Currently the condition of all patients is stable, the graft is functioning, and their diuresis is unchanged, serum creatinine ranges from 106 to 180  $\mu\text{mol/l}$ .

**Conclusion.** The use of a healthy native ureter is an adequate method of replacement of extended ureteral strictures of the transplanted kidney.

**Keywords:** kidney transplant; kidney transplantation; complications; ureteral stricture; plastic surgery; native ureter

**Financing.** The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest. **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

**Authors' contribution.** All authors have made equivalent contributions to the publication.

✉ **Corresponding author:** Bakhman G. Guliev; gulievb@mail.ru

**Received:** 03/06/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

**For citation:** Guliev B.G., Komyakov B.K., Avazkhanov Zh.P. Laparoscopic ureteroplasty of a transplanted kidney using a healthy native ureter. *Urology Herald*. 2024;12(4):135-144. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-135-144.

## Введение

Стриктуры мочеточника являются одними из наиболее распространённых урологических осложнений трансплантации почки [1 – 3]. По данным различных авторов, их частота колеблется от 1 до 5% в зависимости от типа донора, сопутствующих заболеваний реципиента и техники уретероцистоанастомоза [4, 5]. Стриктуры мочеточника почечного трансплантата можно устранить с помощью малоинвазивных эндоскопических или реконструктивных хирургических вмешательств. Выбор оптимального метода оперативного лечения зависит от локализации и протяжённости сужения мочеточника трансплантата [4 – 6]. Согласно алгоритму, предложенному В. Не et al. (2013), пластическая операция может быть показана после неэффективности эндоурологического вмешательства или выполняться как способ первой ли-

нии лечения [7]. Баллонная дилатация или лазерная эндоуретеротомия со стентированием мочеточника являются наиболее распространёнными эндоурологическими вмешательствами, которые можно выполнить трансуретральным ретроградным или перкутаным доступом [8, 9]. Однако эндоскопические операции показаны при коротких сужениях мочеточника. Кроме того, их эффективность в краткосрочной перспективе колеблется от 73 до 100%, а в отдалённом периоде она снижается до 40 – 55% за счёт высокой частоты рецидивов [10, 11]. При неэффективности эндоскопических операций методом выбора у больных со стриктурой мочеточника пересаженной почки может быть использование металлического стента Memokath™ или нитиноловых эндопротезов [12, 13]. Недостатком подобных эндопротезов является возможность инкрустации и на-

рушения уродинамики верхних мочевых путей (ВМП). При протяжённой стриктуре мочеточника трансплантата и его полной облитерации проведение эндоскопических операций становится невозможным или сопровождается высокой частотой рецидивов. В подобных случаях авторы выполняли операцию Boari, когда лоскут пришивали к лоханке пересаженной почки [14 – 16]. Основным недостатком данной операции может быть пузырно-лоханочный рефлюкс, ухудшающий функцию пересаженной почки. В литературе описаны единичные случаи пластики мочеточника трансплантата аппендиксом [17]. Оптимальным является полное замещение мочеточника пересаженной почки собственным нативным мочеточником, который имеет адекватное кровоснабжение и исключает ПМР. Показанием к данной операции является полная облитерация мочеточника на значительном участке или техническая невозможность чрескожного восстановления проходимости ВМП. В литературе имеются единичные публикации о результатах подобных операций, выполненных малоинвазивным доступом [18 – 21].

**Целью исследования** было изучение результатов замещения мочеточника почечного трансплантата нативным мочеточником.

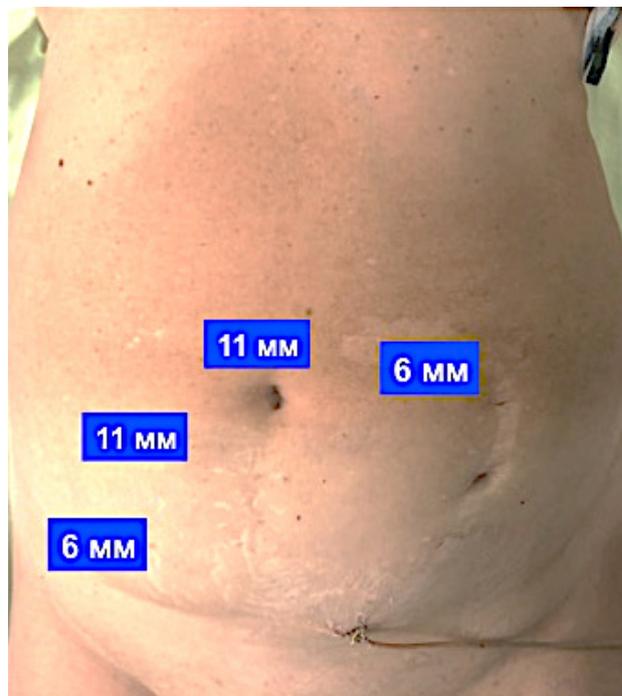
### Материалы и методы

С 2018 по 2022 год в центре урологии городской Мариинской больницы под наблюдением находились 4 больных с протяжёнными стриктурами мочеточника пересаженной почки. Показанием к пересадке трупной почки были хронический гломерулонефрит и хроническая болезнь почек KDIGO G5. Среди них были 3 женщины и один мужчина. Возраст больных колебался от 48 до 63 лет, средний возраст составил 56 лет. Время от трансплантации почки до развития стриктуры колебалось от 3 месяцев до 13 лет, в среднем составило 50,7 месяца. У трёх больных почка была пересажена в правую, у одного — в левую подвздошную область.

Всем больным в связи с расширением полостной системы пересаженной почки, олигурией и нарастанием явлений хронической болезни почек вначале производилась пункционная нефростомия. Предоперационно выполняли лабораторные

анализы, ультразвуковое исследование почек и малого таза, компьютерную томографию брюшной полости, антеградную пиелоуретрографию, динамическую сцинтиграфию. Данное обследование позволяло уточнить протяжённость стриктуры мочеточника и функциональное состояние почки. После стабилизации общего состояния пациентов и нормализации показателей креатинина и мочевины выполняли лапароскопическую пластику мочеточника пересаженной почки собственным нативным мочеточником.

Операция выполнялась трансперитонеально. Преимуществом данного доступа является отсутствие интраперитонеальных рубцовых изменений ввиду выполнения трансплантации почки забрюшинным доступом. В положении больного на спине первый троакар (11 мм) для оптики устанавливали над пупком, проводили инсуффляцию брюшной полости до 12 мм рт. ст. Далее устанавливали два троакара 6 мм в левой подвздошной области и один 6 мм троакар параректально справа от пупка для ассистента (рис. 1). Больным перед операцией с помощью антеградной пиелографии определяли протяжённость дефекта мочеточника (рис. 2).



**Рисунок 1.** Положение троакарров при лапароскопической пластике мочеточника почечного трансплантата в левой подвздошной области



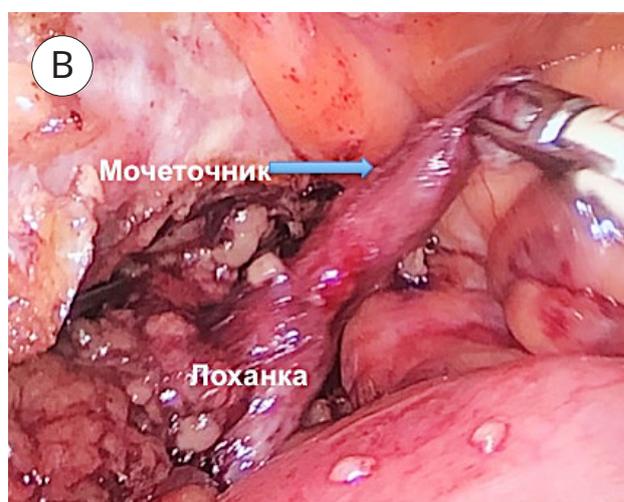
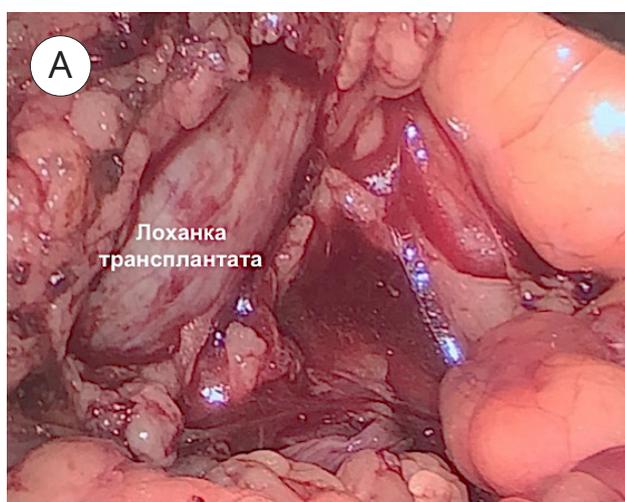
**Рисунок 2.** Антеградная пиелограмма больной 57 лет. Визуализируется протяженная облитерация мочеточника пересаженной почки

Учитывая протяжённую облитерацию мочеточника пересаженной почки, мы стремились выделить сразу саму лоханку или мочеточник ближе к пиелoureтеральному сегменту для исключения ишемии в зоне последующего анастомоза (рис. 3А – 3В).

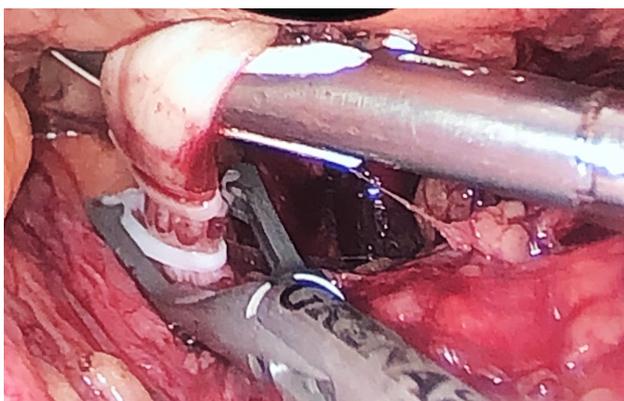
К сожалению, особенно при наличии выраженного рубцового процесса вокруг

пересаженной почки, отсутствуют чёткие анатомические ориентиры для быстрой идентификации лоханки и её безопасной мобилизации. Сдерживающим фактором для хирурга является близость почечных и подвздошных сосудов, поэтому существует риск их повреждения, что может быть причиной интенсивного кровотечения вплоть до удаления трансплантата. Визуализацию лоханки также может облегчить освещение её изнутри с помощью тонкого гибкого уретероскопа, заведённого через нефростомический ход. После выделения лоханки чрезбрюшинным доступом ипсилатеральный собственный мочеточник идентифицируется на уровне подвздошных сосудов, пересекается ножницами, на проксимальный конец накладывается клипса Weck® Hem-o-lok® (рис. 4). Дистальный конец мобилизуется частично для обеспечения анастомоза с лоханкой пересаженной почки без натяжения и исключения нарушения кровоснабжения нативного мочеточника. При наложении пиелoureтероанастомоза вначале узловыми швами формируется его задняя часть. Далее антеградно устанавливается стент диаметром 7 Ch длиной 10 – 12 см, накладываются узловыые швы на переднюю часть анастомоза (рис. 5).

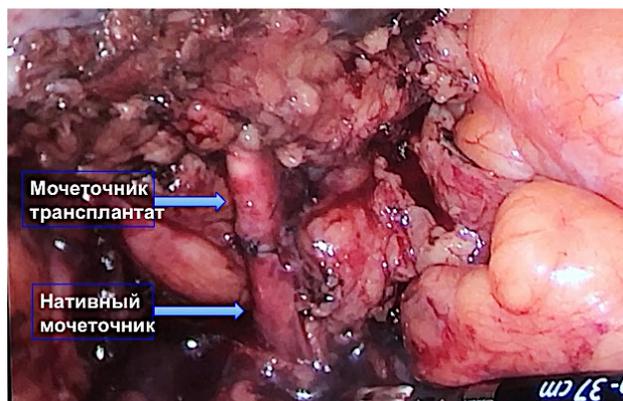
В конце операции полостная система почки через нефростомический дренаж заполняется стерильным раствором для оценки герметичности анастомоза. Операция завершается установкой дренажа к зоне операции, троакары извлекаются,



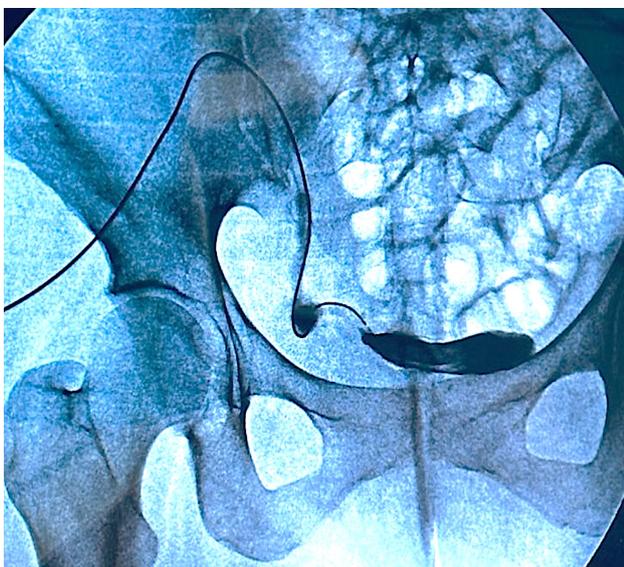
**Рисунок 3.** Этапы операции: А — чрезбрюшинным доступом проводится мобилизация лоханки и пиелoureтерального сегмента почечного трансплантата; В — визуализируются выделенные лоханка и пиелoureтеральный сегмент почечного трансплантата



**Рисунок 4.** Выделен нативный мочеточник на уровне пересечения с подвздошными сосудами, клипирован



**Рисунок 5.** Выполнен анастомоз между мочеточником почечного трансплантата и нативным мочеточником



**Рисунок 6.** Антеградная пиелограмма. Несоостоятельность уретероцистоанастомоза у больной 56 лет после трансплантации почки



**Рисунок 7.** Антеградная пиелограмма той же больной. Р-картина протяжённой облитерации мочеточника пересаженной почки

и на раны накладываются узловы́е швы. Дренаж и уретральный катетер были удалены на 2 – 3 сутки после операции, нефростомический дренаж — перед выпиской на амбулаторное лечение. Стент извлекли через 4 – 6 недель. Всем больным через 2 – 4 месяца выполняли лапароскопическую нефрэктомия на стороне использованного нативного мочеточника.

### Результаты

Операции были успешными у всех пациентов. У трёх больных операцию удалось завершить лапароскопическим доступом. У одной больной с протяжённой облитерацией мочеточника, развившейся через 3 месяца после трансплантации на фоне несоостоятельности уретероцистоанастомоза

(рис. 6, 7), мочевого затёка и нарушения васкуляризации мочеточника, при выделении лоханки, которая была прикрыта наружной подвздошной веной, произошла травма последней с интенсивным кровотечением. Это потребовало конверсии в открытый доступ, ушивания дефекта подвздошной вены, дальнейшего выделения лоханки и выполнения анастомоза с нативным мочеточником.

В послеоперационном периоде у больной развился тромбоз подвздошной и бедренной вен ниже зоны ушивания, проводилась тромболитическая терапия препаратом Ривароксабан\* (Rivaroxaban\*). Перед выпиской выполнена антеградная пиелография, пиелуретероанастомоз состоялся (рис. 8). Нефростомический дре-



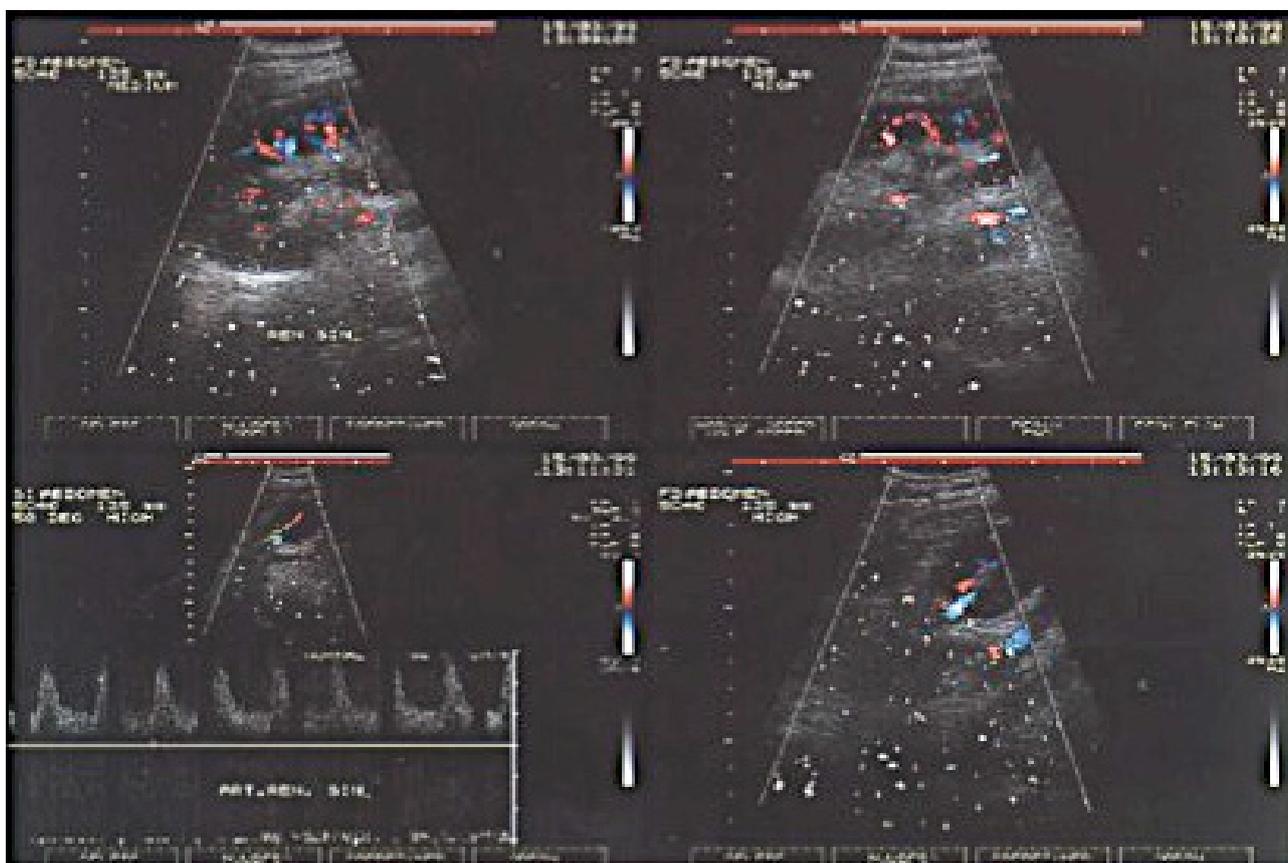
**Рисунок 8.** Антеградная пиелограмма после пиелoureteroанастомоза с нативным мочеточником. Затёка контрастного вещества нет

наж был удалён, а стент извлечён через 1,5 месяца. В динамике, по данным ультразвуковой доплерографии, функция трансплантата удовлетворительная (рис. 9). В послеоперационном периоде больной также выполнена магнитно-резонансная томография малого таза. По данным исследования, размеры почечного трансплантата, расположенного в правой подвздошной области, нормальные, полостная система его расширена незначительно (рис. 10).

В настоящее время состояние этой пациентки стабильное, диурез у неё сохранен и креатинин крови — 180 мкмоль/л.

### Обсуждение

К настоящему времени частота урологических осложнений после трансплантации почки снизилась и колеблется от 2 до 5% [4, 5, 22]. В ретроспективном исследовании M. Whang et al. (2011) провели анализ результатов 2548 трансплантаций почки и урологические осложнения наблюдали в 5,5% случаев: рефлюкс в почечный трансплантат (3%), стриктуры мочеточника



**Рисунок 9.** Допплерограммы больной после пересадки почки. Функция трансплантата удовлетворительная



**Рисунок 10.** МР-скан малого таза больной после уретеральной пластики трансплантатом нативного мочеточника: А — фронтальная проекция; В — сагиттальная проекция

(1,3%), мочевые затёки (0,9%) и обструкция мочеточника (0,3%) [22]. Основными факторами, влияющими на снижение количества урологических осложнений, были: выполнение большинства операций одним хирургом, использование более короткого сегмента мочеточника и техники Lich-Gregoir при уретероцистоанастомозе (по сравнению с методикой Politano-Leadbetter) и рутинное использование мочеточникового стента. Независимыми факторами риска развития урологических осложнений были установлены мужчины-доноры и реципиенты, афроамериканцы-реципиенты, реконструкция артерий трансплантата, множественные почечные артерии и сахарный диабет у реципиентов [23, 24]. Стриктуры мочеточника пересаженной почки являются одним из частых ее урологических осложнений. Они обычно классифицируются как ранние (< 3 месяцев) и поздние (> 3 месяцев) после трансплантации почки. Ранние стриктуры мочеточника могут быть вызваны перегибами, временным отёком стенки мочеточника, узким анастомозом или внешней компрессией, гематомой или лимфоцеле [25, 26]. Технические ошибки во время уретероцистоанастомоза, внешняя компрессия (например, гематома, лимфоцеле, абсцесс), перегиб избыточного мочеточника, гематома полостной системы, камень, пересаженный вместе с почкой, и отёк в области анастомоза могут быть причинами обструкции в раннем послеоперационном периоде.

Поздние стриктуры мочеточника обычно связаны с плохой васкуляризацией

мочеточника, приводящей к его ишемии и развитию забрюшинного фиброза. Были выявлены следующие факторы риска: возраст донора более 65 лет, длительное время холодной ишемии, наличие нескольких почечных артерий, отсроченная функция трансплантата, выполнение пузырно-мочеточникового анастомоза без стента [27]. Наиболее часто встречаются короткие сужения в зоне пузырно-мочеточникового анастомоза, связанные с его несостоятельностью и нарушением кровоснабжения [4 – 6]. В этих случаях эндоскопическим способом можно восстановить проходимость мочеточника. При более протяжённых стриктурах мочеточника пересаженной почки, особенно при его тотальном поражении, приходится выполнять различные реконструктивные операции для восстановления уродинамики ВМП и спасения функции трансплантата. В основном урологами применялась операция Boari, когда весь мочеточник можно было заместить лоскутом из мочевого пузыря [14 – 16]. Данная операция является стандартным, распространённым и высокоэффективным методом оперативного лечения больных с протяжёнными сужениями нижней трети мочеточника различного генеза. Т. Kroczyk et al. (2015) выполнили операцию Boari 10 больным с осложнёнными стриктурами мочеточника пересаженной почки [14]. Среднее время развития стриктуры от момента трансплантации почки до реконструктивной операции на мочеточнике составило 53 месяца. За период наблюдения 18 месяцев эффективность операции составила 100%.

Однако недостатком данной операции является ПМР, являющийся небезопасным для функции трансплантата. Поэтому оптимальным является использование нативного мочеточника, который имеет адекватное кровоснабжение и исключает ПМР из-за сохранения анатомии уретеропузырного соустья. Кроме того, открытым остаётся вопрос об анастомозировании нативного мочеточника с верхней третью мочеточника трансплантата или его лоханкой. Несомненно, сравнительно легко и безопаснее выделить проксимальный отдел мочеточника, кровоснабжение которого может быть неполноценным. Поэтому, на наш взгляд, оптимальным является мобилизация лоханки и выполнение анастомоза между ней и нативным мочеточником. Подобные вмешательства ранее производились открытым доступом. С накоплением опыта в эндовидеохирургии при этих операциях стали использовать лапароскопический или робот-ассистированный доступы, преимущества которых достаточно известны [18 – 22]. Д.А. Перлин и соавт. (2013) двум больным выполнили лапароскопический пиелоуретероанастомоз с использованием собственного мочеточника реципиента [18]. Нефростомический дренаж был удалён на 10-й и 7-й день, внутренний стент — через 27-й и 20-й день после операции. Осложнений в ходе оперативного вмешательства не возникло. По мнению авторов, несмотря на технические трудности, отсутствие топографических ориентиров и развитие фиброза в окружающих тканях, выполнение пиелоуретероанастомоза с нативным мочеточником лапароскопическим доступом является технически возможным.

К.К. Yang et al. (2019) в среднем через 20,9 месяца (4,7 – 64,8 месяца) после пересадки почки выявили 3 случая ПМР и 4 стриктуры мочеточника [28]. Выполнены 5 пиелоуретероанастомозов и 2 уретероуретероанастомоза с нативным мочеточником. У 6 больных использовался робот-ассистированный, у одного пациента — лапароскопический доступ. S. Kim et al. (2020) наблюдали 5 пациентов со стриктурами мочеточника длиной более 25 мм [20]. Средний возраст больных был 49 лет. Трём пациентам выполнен пиелоуретероанастомоз, двум — уретероуретероанастомоз с нативным мочеточником. Средний период наблюдения составил 97 дней, слу-

чаев рецидива стриктуры и мочевого затёка не было. E.C. Serrell et al. (2021) из 136 пациентов после трансплантации почки у 17 (13%) выполняли различные вмешательства на мочеточнике вследствие стриктуры (n = 3), рефлюкса (n = 12) или их сочетания (n = 2) [29]. Пересадка почки была произведена в среднем 10,5 (3,1 – 14,7) лет назад. Пациенты с ПМР подвергались реимплантации (n = 5), уретероуретероанастомозу (n = 4) и пиелоуретероанастомозу (n = 4) с нативным мочеточником, введению геля в одном случае. У одного пациента была выполнена нефрэктомия ввиду отсутствия функции почки. L. Malinzak et al. (2012) наблюдали 6 больных со стриктурой мочеточника пересаженной почки [21]. У 3 из них с короткими стриктурами менее 1 см выполнена эндоуретеротомия, у 2 — операция Lich-Gregoir. Одному пациенту выполнен пиелоуретероанастомоз с нативным противоположным мочеточником. Не было осложнений и конверсий в открытую операцию. У 2 больных после эндоскопической операции были осложнения Clavien-Dindo II с развитием периренальной гематомы или инфекции мочевых путей.

Мы наблюдали 4 больных с протяжёнными стриктурами мочеточника пересаженной почки, для замещения которых использовали ипсилатеральный нативный мочеточник. У троих из них операция была выполнена лапароскопическим доступом, у одной больной из-за травмы подвздошной вены была конверсия в открытую операцию. Во всех случаях удалось восстановить проходимость мочеточника и сохранить функцию трансплантата. Нерешённым остаётся вопрос о необходимости последующего удаления почки, мочеточник которой был клипирован. Большинство авторов не акцентируют на этом внимание, хотя некоторые указывают на то, что к нефрэктомии они не прибегали [15]. На наш взгляд, этот вопрос также требует своего решения. Несмотря на резкое снижение функции вторично-сморщенной почки у нее сохраняется определенная фильтрация мочи, что может привести к расширению полостной системы почки, инфицированию мочи на фоне приёма иммунодепрессантов вплоть до развития пионефроза. У одной из оперированных нами больных в послеоперационном пери-

оде наблюдалась высокая лихорадка, при ультразвуковом исследовании выявлено расширение полостной системы почки на стороне использованного нативного мочеточника. Больной была выполнена лапароскопическая нефрэктомия, при рассечении почки полостная система была представлена густым гноем. В последующем у всех остальных больных также наблюдалось расширение ЧЛС почки, поэтому им также выполнялась лапароскопическая нефрэктомия.

## Заключение

Протяжённые стриктуры мочеточника трансплантированной почки составляют сложное для реконструктивной хирургии состояние. Оптимальным является использование здорового нативного мочеточника для полного замещения мочеточника пересаженной почки. Целесообразным также является удаление почки на стороне использованного мочеточника, что исключает развитие пионефроза на фоне иммуносупрессивной терапии.

## Список литературы | References

1. Duty BD, Barry JM. Diagnosis and management of ureteral complications following renal transplantation. *Asian J Urol.* 2015;2(4):202-207. DOI: 10.1016/j.ajur.2015.08.002
2. Безруков Е.А., Фирсов М.А., Арутюнян В.С., Юрченко А.А., Спирин Д.Н. Урологические осложнения трансплантированной почки. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2023;(4):20-25. Bezrukov E.A., Firsov M.A., Arutiunian V.S., Yurchenko A.A., Spirin D.N. Urological complications after renal transplantation. *Experimental and Clinical Urology.* 2023;(4):20-25. (In Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-4-20-25
3. Choate HR, Mihalko LA, Choate BT. Urologic complications in renal transplants. *Transl Androl Urol.* 2019;8(2):141-147. DOI: 10.21037/tau.2018.11.13
4. Baston C, Harza M, Preda A, Gener I, Manea I, Voinea S, Olaru V, Badescu B, Sinescu I. Comparative urologic complications of uretero-neocystostomy in kidney transplantation: transvesical Leadbetter-Politano versus extravesical Lich-Gregoir technique. *Transplant Proc.* 2014;46(1):176-179. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.12.003
5. Arpali E, Al-Qaoud T, Martinez E, Redfield RR III, Levenson GE, Kaufman DB, Odorico JS, Sollinger HW. Impact of ureteral stricture and treatment choice on long-term graft survival in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2018;18(8):1977-1985. DOI: 10.1111/ajt.14696
6. Minkovich M, Famure O, Li Y, Ghanekar A, Selzner M, Kim SJ, Lee JY. Ureteral strictures post-kidney transplantation: Trends, impact on patient outcomes, and clinical management. *Can Urol Assoc J.* 2021;15(10):E524-E530. DOI: 10.5489/cuaj.7003
7. He B, Bremner A, Han Y. Classification of ureteral stenosis and associated strategy for treatment after kidney transplant. *Exp Clin Transplant.* 2013;11(2):122-127. DOI: 10.6002/ect.2012.0179
8. Kwong J, Schiefer D, Aboalsamh G, Archambault J, Luke PP, Sener A. Optimal management of distal ureteric strictures following renal transplantation: a systematic review. *Transpl Int.* 2016;29(5):579-588. DOI: 10.1111/tri.12759
9. Lucas JW, Ghiraldi E, Ellis J, Friedlander JJ. Endoscopic Management of Ureteral Strictures: an Update. *Curr Urol Rep.* 2018;19(4):24. DOI: 10.1007/s11934-018-0773-4
10. Basiri A, Nikoobakht MR, Simforoosh N, Hosseini Moghaddam SM. Ureteroscopic management of urological complications after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40(1):53-56. DOI: 10.1080/00365590510007838
11. Aytekin C, Boyvat F, Harman A, Ozyer U, Colak T, Haberal M. Percutaneous therapy of ureteral obstructions and leak after renal transplantation: long-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30(6):1178-1184. DOI: 10.1007/s00270-007-9031-8
12. Гулиев Б.Г., Загазев А.М. Результаты эндопротезирования протяжённых сужений мочеточника нитиноловыми стентами. *Эндоскопическая хирургия.* 2013;19(2):34-38. Guliev B.G., Zagazhev A.M. Results of extended ureteral strictures endoprosthesis with nithinol stents. *Endoscopic surgery.* 2013;19(2):34-38. (In Russian). eLIBRARY ID: 19068913; EDN: QBHKNH
13. Zhong Q, Song T, Zeng J, Lin T, Fan Y, Wei X. Initial experiment of self-expanding metal ureteral stent in recurrent ureteral stenosis after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2021;21(5):1983-1984. DOI: 10.1111/ajt.16444
14. Krocak T, Koulack J, McGregor T. Management of Complicated Ureteric Strictures After Renal Transplantation: Case Series of Pyelovesicostomy With Boari Flap. *Transplant Proc.* 2015;47(6):1850-1853. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.02.020
15. McGregor T, Krocak T, Huang C, Koulack J. Ureteric re-implant for the strictured renal allograft: How I do it. *Can J Urol.* 2016;23(3):8296-8300. PMID: 27347624
16. Boonjindasup A, Smith A, Paramesh A, Rittenberg D, Buell J, Killackey M, Thomas R. A Rationale to Use Bladder Boari Flap Reconstruction for Late Kidney Transplant Ureteral Strictures. *Urology.* 2016;89:144-149. DOI: 10.1016/j.urology.2015.10.028
17. Adani GL, Pravisani R, Baccarani U, Bolgeri M, Lorenzin D, Terroso G, Girometti R, Cherchi V, Risaliti A. Extended Ureteral Stricture Corrected With Appendiceal Replacement in a Kidney Transplant Recipient. *Urology.* 2015;86(4):840-843. DOI: 10.1016/j.urology.2015.06.010
18. Перлин Д.В., Александров И.В., Золотарев Г.М., Шевченко О.Н. Лапароскопическая реконструкция мочевого тракта трансплантата у пациентов со стриктурой мочеточника после пересадки почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013;15(3):32-37. Perlin D.V., Alexandrov I.V., Zolotarev G.M., Shevchenko O.N. Laparoscopic reconstruction of the urinary tract in patients with ureteral stricture after kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2013;15(3):32-37. (In Russian). DOI: 10.15825/1995-1191-2013-3-32-37
19. Li B, Liu DB, Gong EM. Robot-assisted laparoscopic transplant-to-native ureteroureterostomy of an intraperitoneal renal allograft. *J Pediatr Urol.* 2018;14(4):356-357. DOI: 10.1016/j.jpuro.2018.06.008
20. Kim S, Fuller TW, Buckley JC. Robotic Surgery for the Reconstruction of

- Transplant Ureteral Strictures. *Urology*. 2020;144:208-213.  
DOI: 10.1016/j.urology.2020.06.041
21. Malinzak L, McEvoy T, Denny J, Kim D, Stracke J, Jeong W, Yoshida A. Robot-assisted Transplant Ureteral Repair to Treat Transplant Ureteral Strictures in Patients after Robot-assisted Kidney Transplant: A Case Series. *Urology*. 2021;156:141-146.  
DOI: 10.1016/j.urology.2021.05.029
22. Whang M, Yballe M, Geffner S, Fletcher HS, Palekar S, Mulgaonkar S. Urologic complications in more than 2500 kidney transplantations performed at the Saint Barnabas healthcare system. *Transplant Proc*. 2011;43(5):1619-1622.  
DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.02.014
23. Slagt IK, Dor FJ, Tran TC, Kimenai HJ, Weimar W, Ijzermans JN, Terkivatan T. A randomized controlled trial comparing intravesical to extravesical ureteroneocystostomy in living donor kidney transplantation recipients. *Kidney Int*. 2014;85(2):471-477.  
DOI: 10.1038/ki.2013.464
24. Rahnama-Azar AA, Gilchrist BF, Kayler LK. Independent risk factors for early urologic complications after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2015;29(5):403-408.  
DOI: 10.1111/ctr.12530
25. Zagdoun E, Ficheux M, Lobbedez T, Chatelet V, Thuillier-Lecouf A, Bensadoun H, Ryckelynck JP, Hurault de Ligny B. Complicated lymphoceles after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(10):4322-4325.  
DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.09.127
26. Palazzetti A, Oderda M, Dalmaso E, Falcone M, Bosio A, Sedigh O, Frea B, Gontero P. Urological consequences following renal transplantation: a review of the literature. *Urologia*. 2015;82(4):211-218.  
DOI: 10.5301/uro.5000132
27. Karam G, Maillet F, Parant S, Soullillou JP, Giral-Classe M. Ureteral necrosis after kidney transplantation: risk factors and impact on graft and patient survival. *Transplantation*. 2004;78(5):725-729.  
DOI: 10.1097/01.tp.0000131953.13414.99
28. Yang KK, Moinzadeh A, Sorcini A. Minimally-Invasive Ureteral Reconstruction for Ureteral Complications of Kidney Transplants. *Urology*. 2019;126:227-231.  
DOI: 10.1016/j.urology.2019.01.002
29. Serrell EC, Su R, O'Kelly F, Semanik M, Farhat WA. The utility of native ureter in the management of ureteral complications in children after renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2021;25(7):e14051.  
DOI: 10.1111/petr.14051

#### Сведения об авторах | Information about the authors

**Бахман Гидаятович Гулиев** — д-р мед. наук, профессор | **Bakhman G. Guliev** — Dr.Sc.(Med), Full Prof.  
<https://orcid.org/0000-0002-2359-6973>; [gulievbg@mail.ru](mailto:gulievbg@mail.ru)

**Борис Кириллович Комьяков** — д-р мед. наук, профессор | **Boris K. Komyakov** — Dr.Sc.(Med), Full Prof.  
<https://orcid.org/0000-0002-8606-9791>; [komyakovbk@mail.ru](mailto:komyakovbk@mail.ru)

**Жалолиддин Пайзиддилинович Авазханов** | **Zhaloliddin P. Avazkhanov**  
<https://orcid.org/0000-0003-1551-0284>; [professor-can@mail.ru](mailto:professor-can@mail.ru)

**Ойбек Шухратович Абдурахманов** | **Oybek Sh. Abdurakhmanov**  
<https://orcid.org/0009-0002-0350-3538>; [oyshen\\_19@mail.ru](mailto:oyshen_19@mail.ru)



## Замещение протяжённых стриктур мочеточника у детей: мультицентровой опыт выполнения аппендикопластики

© Илья М. Каганцов<sup>1, 2, 6</sup>, Кирилл И. Пелих<sup>2</sup>, Виталий И. Дубров<sup>3</sup>,  
Владимир В. Сизонов<sup>5</sup>, Олег С. Шмыров<sup>4</sup>, Евгения А. Контратьева<sup>1, 6</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова [Санкт-Петербург, Россия]

<sup>2</sup> Детская городская больница № 22 [Санкт-Петербург, Россия]

<sup>3</sup> 2-я городская детская клиническая больница [Минск, Республика Беларусь]

<sup>4</sup> Морозовская детская городская клиническая больница [Москва, Россия]

<sup>5</sup> Областная детская клиническая больница [Ростов-на-Дону, Россия]

<sup>6</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова [Санкт-Петербург, Россия]

### Аннотация

**Введение.** Первое описание аппендикопластики мочеточника принадлежит итальянскому хирургу G. Giannettasio (1901 год) и двум немецким хирургам G. Franke и L. Rydygier, чьи работы были включены в обзор А.Е. Melnikoff в 1912 году. Но в литературе чаще всего проведение первой аппендикопластики ошибочно приписывается именно А.Е. Melnikoff. Первая аппендикопластика мочеточника у ребёнка 1,5 лет в России была выполнена А.Е. Соловьёвым в 1976 году.

**Цель исследования.** Сообщить о результатах выполнения операций по замещению дефектов мочеточника червеобразным отростком у детей.

**Материалы и методы.** В четырёх клиниках России и Республики Беларусь с 2009 по 2023 год выполнено 11 операций по замещению протяжённых дефектов мочеточников с использованием червеобразного отростка. В наблюдение включены 6 мальчиков и 5 девочек, средний возраст которых составил 79 месяцев (диапазон от 18 месяцев до 16 лет). Лапароскопическим доступом выполнено 6 операций (среднее время операции — 356 минут). Открытым доступом выполнено 5 операций (среднее время операции — 257 минут).

**Результаты.** Отдалённые результаты оценены на протяжении от 18 до 192 месяцев у всех пациентов. Пропроходимость мочевых путей оценивалась по результатам микционной цистографии (в 1 случае зафиксирован ПМР) и внутривенной урографии (1 случай стеноза дистального анастомоза, который был скорректирован эндоскопическим рассечением места стриктуры с использованием фиброуретероскопа). У тех пациентов, которым выполнялась реносцинтиграфия, прогрессирования снижения функции почек не зафиксировано. У всех пациентов в отдалённые сроки наблюдения пассаж мочи признан удовлетворительным.

**Заключение.** Результаты выполненных нами оперативных вмешательств оцениваются как хорошие, поскольку во всех 11 случаях замещение протяжённой стриктуры мочеточника червеобразным отростком позволило восстановить пассаж мочи, а возникшие осложнения не потребовали повторной реконструкции мочевых путей. Однако следует отметить, что данную методику, на наш взгляд, нельзя назвать методом выбора, она, скорее, является шагом отчаяния для пациентов ранее неоднократно оперированных, с последствиями тяжёлых травм или онкологических заболеваний. При стриктурах мочеточника всегда следует отдавать предпочтение операции с наложением анастомоза при достаточной длине мочеточника и при минимальном натяжении тканей.

**Ключевые слова:** дети; аппендикопластика; стриктура мочеточника; протяжённый дефект мочеточника

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в Форталезе, Бразилия, в октябре 2013 года). **Информированное согласие.** Родители пациентов подписали информированное согласие на обработку и публикацию данных детей.

**Вклад авторов:** Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку статьи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Кирилл Игоревич Пелих; [dr.pelikh@yandex.ru](mailto:dr.pelikh@yandex.ru)

**Поступила в редакцию:** 29.03.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

**Для цитирования:** Каганцов И.М., Пелих К.И., Дубров В.И., Сизонов В.В., Шмыров О.С., Контратьева Е.А. Замещение протяжённых стриктур мочеточника у детей: мультицентровой опыт выполнения аппендикопластики. *Вестник урологии*. 2024;12(4):145-154. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-145-154.

## Replacement of extended ureteral strictures in children: a multicenter experience with appendicoplasty

© Ilya M. Kagantsov<sup>1,2,6</sup>, Kirill I. Pelikh<sup>2</sup>, Vitaly I. Dubrov<sup>3</sup>, Vladimir V. Sizonov<sup>5</sup>, Oleg S. Shmyrov<sup>4</sup>, Evgeniya A. Konratyeva<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre [St. Petersburg, Russian Federation]

<sup>2</sup> Children's City Hospital No. 22 [St. Petersburg, Russian Federation].

<sup>3</sup> Second City Children's Clinical Hospital [Minsk, Republic of Belarus]

<sup>4</sup> Morozovsky Children's City Clinical Hospital [Moscow, Russian Federation]

<sup>5</sup> Rostov Regional Children's Clinical Hospital [Rostov-on-Don, Russian Federation]

<sup>6</sup> Mechnikov North-Western State Medical University [Moscow, Russian Federation]

### Abstract

**Introduction.** The first description of ureteral appendicoplasty was provided by the Italian surgeon Giannettasio in 1901, followed by two German surgeons, Franke and Rydygier. Their work was later included in a review by Melnikoff in 1912. However, it is Melnikoff who is often erroneously credited with performing the first appendicoplasty in the literature. The first ureteral appendicoplasty operation on a 1.5-year-old child in Russia was performed by Soloviev in 1976.

**Objective.** To report the results of performing operations on replacement of ureteral defects by ureteral appendicoplasty in children.

**Materials & Methods.** Between 2009 and 2023, a total of 11 surgeries were conducted to replace extended ureteral defects using the appendix technique in four clinics in Russia and the Republic of Belarus. The follow-up included six boys and five girls with an average age of 79 months (ranging from 18 months to 16 years). Six operations were performed by laparoscopic access (mean operative time 356 minutes). Five operations were performed by open access (mean operative time 257 minutes).

**Results.** Long-term results were assessed between 18 and 192 months in all patients. Urinary tract patency was evaluated based on the results of micturition cystography (in one case, vesicoureteral reflux was recorded) and intravenous urography (one case of stenosis of the distal anastomosis, which was corrected by endoscopic dissection of the stricture site using a fiberoüretroscope). In patients who underwent renoscintigraphy, no progression of renal function decline was observed. In all patients, long-term follow-up showed satisfactory urine passage.

**Conclusion.** The results of the surgical interventions performed by us are assessed as good. In all 11 cases, the replacement of the extended ureteral stricture using an appendix allowed for the restoration of urinary flow. Furthermore, any complications that arose did not necessitate repeated reconstruction of the urinary tract. Nevertheless, it is important to note that, in our opinion, this technique cannot be considered the method of choice. Rather, it represents a last resort for patients who have undergone multiple previous operations due to severe trauma or oncological diseases. In cases involving ureteral strictures, priority should always be given to an operation involving anastomosis with sufficient ureteral length and minimal tissue tension. We firmly believe that this approach offers the best chance for a successful outcome.

**Keywords:** children; appendicoplasty; ureteral stricture; extended ureteral defect

**Funding.** The study had no sponsorship. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Ethical Statement.** The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of Rostov State Medical University (Protocol No. 16/19 of October 17, 2019). **Informed consent.** The parents of the patients signed informed consent for the processing and publication of the children's data. **Authors' contribution:** All authors made an equivalent contribution to the article.

✉ **Corresponding author:** Kirill I. Pelikh; dr.pelikh@yandex.ru.

**Received:** 03/29/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

**For citation:** Kagantsov I.M., Pelikh K.I., Dubrov V.I., Sizonov V.V., Shmyrov O.S., Konratyeva E.A. Replacement of extended ureteral strictures in children: a multicentre experience of appendicoplasty. *Urology Herald*. 2024;12(4):145-154. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-145-154.

### Введение

Аппендикс был впервые описан римским врачом Галеном (130 – 200 гг. н.э.). Он назвал его «червеобразным отростком» и считал, что он помогает в процессе пищева-

рения. Однако более подробное изучение аппендикса началось только в XVI веке, когда итальянский анатом Бартоломео Евстахий (1510 – 1574) провёл первое научное исследование этого органа, а ранее, в 1492



**Рисунок 1.** Аппендикс. Рисунок Леонардо да Винчи, 1492 год

году, художник и учёный Леонардо да Винчи сделал первый анатомический рисунок отростка (рис. 1) [1].

Первое описание аппендикопластики мочеточника принадлежит итальянскому хирургу G. Giannettasio (1901 год) и двум немецким хирургам G. Franke и L. Rydygier, чьи работы были включены в обзор А.Е. Melnikoff в 1912 году. Но в литературе чаще всего проведение первой аппендикопластики ошибочно приписывается именно А.Е. Melnikoff [2]. Первая аппендикопластика мочеточника у ребёнка 1,5 лет в России была выполнена А.Е. Соловьёвым в 1976 году, но результат операции оказался неудовлетворительным [3]. Однако в зарубежной литературе чаще ссылаются на работы L.W. Martin (1981) [4] и H.G. Mesrobian, R.G. Azizkhan (1989) [5] как на пионеров применения аппендикса для пластики мочеточника, хотя, по всей видимости, А.Е. Соловьёв в 1976 году был первым. В 2000 году F. Richter представил анализ сообщений о замещении мочеточника аппендиксом у детей за 25 лет, куда был включён опыт трёх собственных аппендикопластик. В этом обзоре также указаны работы L.W. Martin у 8-летнего ребёнка и H.G. Mesrobian, R.G. Azizkhan у 7-летнего ребёнка [6]. В 2008 году в журнале «Европейская детская урология» вышла статья авторов из Великобритании с отчётом о 10 случаях аппендикопластики мочеточника у детей [7]. В 2010 году коллектив авторов из

Индии сообщил ещё о 4 случаях пластики мочеточника аппендиксом у детей и одном замещении мочеточника кишечной трубкой по Yang-Monti [8]. Основной причиной для выполнения аппендикопластики были различные оперативные вмешательства на мочевых путях, проведённые ранее. Также имеются описания отдельных клинических случаев, таких как тотальная аппендикопластика правого мочеточника у новорождённого ввиду его гипоплазии [9]. Замещение мочеточника аппендиксом при его дефекте, вызванном забрюшинной рабдомиосаркомой [10]. В 2009 году сообщение о первом случае тотального замещения левого мочеточника у ребёнка [11]. В доступной литературе мы нашли только одно сообщение о лапароскопическом замещении мочеточника червеобразным отростком у 4 детей в 2018 году [12]. Таким образом, редкость использования аппендикса для замещения мочеточника у детей обуславливает необходимость описания как отдельных случаев, так и небольших серий применения данной методики.

**Цель исследования:** сообщить о результатах выполнения операций по замещению дефектов мочеточника червеобразным отростком у детей.

### Материалы и методы

В четырёх клиниках России и Республики Беларусь с 2009 по 2023 год выполнено 11 операций по замещению протяжённых дефектов мочеточников с использованием червеобразного отростка.

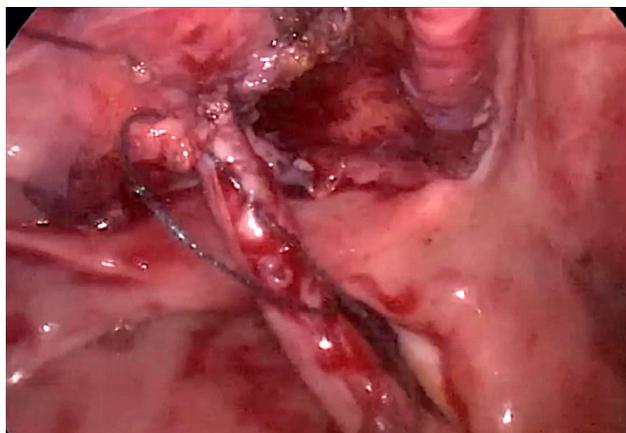
**Данные о пациентах.** В наблюдение включены 11 детей: 6 мальчиков и 5 девочек, средний возраст которых составил 79 месяцев (диапазон от 18 месяцев до 16 лет). Сводные данные по всем случаям замещения мочеточника червеобразным отростком приведены в таблице 1. Преимущественно причинами, послужившими поводом для замещения дефекта мочеточника червеобразным отростком, явились неоднократные предшествующие оперативные вмешательства на мочевых путях (72,7% — 8 случаев). В одном случае причиной первичного заболевания была травма левой почки с отрывом верхней трети мочеточника слева в результате укусов, нанесённых собакой (9%). Один случай (9%) — это эмбриональная рабдомиосаркома с поражением влагалища, матки, мочевого

Таблица 1. Данные по 11 случаям замещения мочеточника червеобразным отростком

Случай	Пол и возраст	Этиология	Предшествующие операции	Предоперационная визуализация	Операция	Время операции	Метод дренирования мочевых путей	Послеоперационная визуализация	Срок наблюдения	Осложнения
1	Мальчик, 18 месяцев	Нейробластома забрюшинного пространства с прорастанием мочеточника	Стентирование правого мочеточника	Дилатация лоханки и мочеточника на УЗИ, на обзорной рентгенограмме камень ср/3 мочеточника	Лапаротомия, замещение средней трети мочеточника справа	360 минут	Нефростома 2 месяца, мочеточниковый стент 1 месяц	УЗИ и КТ в онкологическом центре	2 месяца	Нет
2	Девочка, 132 месяца	Мегауретер справа	1) 2007 г. – реимплантация правого мочеточника по Политано-Лидбеттера; 2) 2014 г. – операция Грегуара справа.	ПМР 5-й степени справа, мегауретер	Лапаротомия, замещение нижней трети мочеточника справа	210 минут	Мочеточниковый стент 1 месяц	УЗИ, цистография	11 месяцев	Дисфункция стента – пункционная нефростома на 3-и сутки, удалена через месяц
3	Девочка, 60 месяцев	Врожденный гидронефроз справа	1) Пункционная нефростома в периоде новорожденности; 2) в 5 месяцев – пиелопластика по Хайнсу-Андерсену; 3) в 10 месяцев – повторная пиелопластика, реимплантация правого мочеточника по Политано; 4) в 3 года – цистоскопия, баллонная дилатация стриктуры нижней трети правого мочеточника, стентирование (с дальнейшим удалением стента).	Обструктивный мегауретер справа (стриктура нижней трети правого мочеточника)	Лапароскопия. Замещение нижней трети правого мочеточника	380 минут	Мочеточниковый стент – 2 месяца, нефростома – 2,5 месяца, мочевой катетер	Антеградная пиелография, внутривенная урография, цистография, реносцинтиграфия	15 месяцев	Правосторонний ПМР III степени
4	Девочка, 72 месяца	Правосторонний гидронефроз, правосторонний обструктивный мегауретер	1) Пункционная нефростома в 1 месяц; 2) открытая пиелопластика по Хайнсу-Андерсену справа в 3 месяца; 3) в 6 месяцев – трансуретральное бужирование устья правого мочеточника, операция Грегуара справа со стентированием мочеточника и дальнейшим удалением стента; 4) в 1,5 года – пункционная нефростома с дальнейшим удалением нефростомы.	Стриктура дистального отдела правого мочеточника	Лапароскопия. Замещение нижней и средней трети правого мочеточника	230 минут	Мочеточниковый стент – 2,5 месяца, нефростома (нефростома на 2-е послеоперационные сутки), 2,5 месяца, мочевой катетер	Антеградная пиелография, внутривенная урография	4 месяца	Дисфункция мочеточникового стента, выраженный болевой синдром, нарастание ПЗР лоханки, что потребовало пункционной нефростомии
5	Мальчик, 21 месяц	Гидронефроз слева	Баллонная дилатация в 6 мес., повторная баллонная дилатация 7 мес., резекция мочеточника с выведением проксимальной стомы в 9 мес., ревизия стомы, установка наружного дренажа в 1 г. 4 мес.	Рецидив гидронефроза	Лапароскопия. Тотальное замещение, левосторонняя аппендикопластика + лоскут Боари	500 минут	Нефростома + интубатор по типу Нелатон 8 Ch. Интубатор удален через 1 месяц, нефростома закрыта через 1 месяц, удалена через 2 месяца	Цистография. Антеградная пиелоуретерография. УЗИ. Статическая нефросцинтиграфия	20 месяцев	Нет
6	Мальчик, 132 месяца	Обструктивный мегауретер справа, гидронефроз справа	1) 2018 г. – открытая операция Козн справа, открытая пиелопластика справа; 2) 2019 г. – пневмозикоскопическая реимплантация по Чумакову справа, ЛУЦНИ по Паквину справа.	Рецидив гидронефроза	Лапароскопия. Тотальное замещение правого мочеточника + лоскут Боари	420 минут	Нефростома + интубатор. Интубатор удален через 2 мес., нефростома удалена через 3 мес. после операции	Цистография. Урография	30 месяцев	ИМВП
7	Мальчик, 77 месяцев	Обструктивный мегауретер слева	1) 2016 г. – стентирование мочеточника; 2) 2018 г. – открытая операция Политано-Лидбеттера; 3) 2019 г. – ПМР 3 степени – эндокоррекция; 4) 2019, ноябрь: лапароскопическая уретерокутанеостома.	Рецидив обструкции мочеточника	Лапароскопия. Замещение средней и нижней 1/3 мочеточника, левосторонняя аппендикопластика. + лоскут Боари	360 минут	Интубатор мочеточника по типу Нелатон 8 Ch. Удален на 14-е сутки	УЗИ. Урография. Цистография	32 месяца	Нет
8	Девочка, 72 месяца	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс в единственную правую почку	1) Эндокоррекция ПМР справа; 2) эндокоррекция ПМР справа, блок почки – стентирование мочеточника.	Обструктивный мегауретер	Лапароскопия. Замещение нижней 1/3 мочеточника + реимплантация по Додсону	250 минут	Интубатор мочеточника по типу Нелатон Ch 8. Удален через 1 мес.	Не проводилось	4 месяца	Нет
9	Мальчик, 33 месяца	Травма левой почки, отрыв в/3 мочеточника слева в результате укусов собаки	Лапаротомия, ревизия органов брюшной полости, ушивание дефектов стенки двенадцатиперстной кишки, нисходящего отдела толстой кишки, дренирование брюшной полости. Кожная пластика. Чрескожная пункционная нефростома слева.	Посттравматическая облитерация в/3 левого мочеточника, нефростома слева, вторичный хронический пиелонефрит	Лапаротомия. Субтотальное замещение верхней и средней трети левого мочеточника червеобразным отростком с формированием нижней трети мочеточника по Боари		Интубирующий мочеточник катетер – 10-е сутки. Эпистостома – 15-е сутки. Уретральный катетер – 7-е сутки. Нефростомический дренаж – 15-е сутки	Антеградная пиелография. Цистография. Урография	7 месяцев	Нет

**Таблица 1 (продолжение).** Данные по 11 случаям замещения мочеточника червеобразным отростком

Случай	Пол и возраст	Этиология	Предшествующие операции	Предоперационная визуализация	Операция	Время операции	Метод дренирования мочевых путей	Послеоперационная визуализация	Срок наблюдения	Осложнения
10	Мальчик, 60 месяцев	Правосторонний гидронефроз. Дисплазия мочеточника на всем протяжении.	Произведена чрескожная пункционная нефростома справа. Пластика ЛМС справа. Через 3 месяца – рецидив гидронефроза. Была выполнена ретроградная пиелография, мочеточник облитерирован на всем протяжении.	Обструкция ЛМС и обструкция дистального отдела мочеточника. Нефростома справа	Лапаротомия. Тотальное замещение мочеточника червеобразным отростком справа с формированием нижней трети мочеточника по Боари.	240 минут	Эпицистостома	УЗИ. Урография. Цистография.	160 месяцев	Нет
11	Девочка, 192 месяца	Эмбриональная рабдомиосаркома с поражением влагалища, матки, мочевого пузыря (батроидный вариант) 3-й ст. Гидронефроз с 2 сторон	1) Биопсия опухоли влагалища. Выполнена ПХТ; 2) резекция мочевого пузыря, неуретероцистоанастомоз с 2 сторон; 3) лазерная абляция доброкачественных поражений мочевыделительного тракта. Цистоскопия. Стентирование с 2 сторон; 4) цистоскопия, замена стентов с 2 сторон; 5) цистоскопия, замена стентов с 2 сторон; 6) цистоскопия, замена стентов с 2 сторон; 7) цистоскопия, удаление мочеточникового стента слева; 8) удаление мочеточникового стента с 2 сторон; 9) пункционная нефростомия справа. Цистоскопия. Удаление мочеточникового стента справа; 10) срединная лапаротомия. кишечная пластика мочевого пузыря тонкой кишкой.	Уретерогидронефроз с 2 сторон. Обструкция дистального отдела мочеточника слева. Камень мочеточника слева. Микроцистис, склероз стенки мочевого пузыря, состояние после операции аугментации мочевого пузыря. Вторичный хронический пиелонефрит. Носитель нефростомического дренажа слева	Лапаротомия. Замещение дистального отдела мочеточника слева.	220 минут	Интубирующая мочеточник трубка, выведена из резервуара через переднюю брюшную стенку. Нефростомический дренаж слева.	Антеградная пиелография. МСКТ.	12 месяцев	Обструкция дистального отдела мочеточника слева на уровне уретеро-аппендикомоза



**Рисунок 2.** Анастомоз аппендикса с мочевым пузырём

пузыря (батроидный вариант) 3 ст. Гидронефротическая трансформация с 2 сторон, состояние после этапного хирургического лечения и ПХТ. Один случай — это забрюшинная нейробластома с прорастанием опухоли в правый мочеточник (9%).

**Техника операций.** Лапароскопическим доступом выполнено 6 операций (среднее время операции — 356 минут). Техника операции: положение пациента — на спине, один 5 мм троакар для оптики и два 5 мм троакара для рабочих инструментов. До-



**Рисунок 3.** Анастомоз мочеточника с аппендиксом

ступ к почке и мочеточнику осуществляется типично, с рассечением париетальной брюшины по линии Toldt. Производится мобилизация изменённого участка мочеточника и его резекция. Отсечение аппендикса от купола слепой кишки производится лигатурным способом, без использования коагуляции. Производится мобилизация червеобразного отростка с сохранением сосудистых аркад. Расположение аппендикса в изоперистальтическом или антиперистальтическом направлении не имеет

функционального значения. Положение червеобразного отростка выбирается исходя из минимизации рисков нарушения его кровоснабжения и минимального натяжения сосудов мезоаппендикса. Проксимальный анастомоз аппендикса с мочеточником / лоханкой выполнялся конец в конец нитью Vicryl 5/0 на мочеточниковом JJ-стенте адекватного диаметра и длины. Дистальный анастомоз аппендикса с мочевым пузырём выполнялся с созданием антирефлюксного механизма. На рисунках 2 и 3 представлен окончательный вид анастомозов аппендикса с мочеточником и мочевым пузырём.

При выполнении левосторонней аппендикопластики червеобразный отросток и его брыжеечка переводятся на левую сторону к участку изменённого мочеточника через окно в брыжейке сигмовидной кишки.

Открытым доступом выполнено 5 операций (среднее время операции — 257 минут). Техника операции: положение пациента — на спине, доступ — срединная лапаротомия. Остальные этапы операции аналогичны лапароскопической технике.

### Результаты

Все пациенты в послеоперационном периоде получали антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия: защищённые пенициллины, цефалоспорины III поколения, аминогликозиды, как в виде монотерапии, так и в виде комбинации данных групп антибиотиков. Сроки антибактериальной терапии были от 7 дней до 22 дней у пациента с травмой мочеточника вследствие укусов собаки, в среднем антибактериальная терапия продолжалась 13,5 дней.

Дренирование мочевых путей проводилось в сроки от 2 недель до 3 месяцев,

**Таблица 2.** Способ дренирования мочевых путей

Метод дренирования	Количество пациентов	Осложнения
Стент + мочевой катетер	5	2 случая дисфункции стента, потребовавшие пункционной нефростомии
Стент + нефростома + мочевой катетер	4	Нет
Стент + нефростома + мочевой катетер + эпицистостома	1	Нет
Эпицистостома	1	Нет

в среднем 6,2 недели. Способ дренирования представлен в таблице 2.

Период нахождения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии от 1 до 5 дней, в среднем 2,7 суток. Средний срок пребывания в стационаре составил 22 койко-дня (от 12 до 29 дней).

В послеоперационном периоде отмечены 3 осложнения класса III B по классификации Clavien-Dindo (27,2%). Два случая дисфункции мочеточникового стента, которые потребовали выполнения пункционной нефростомии, после чего пассаж мочи восстановился, нефростома удалена через 1 месяц и 2,5 месяца соответственно. Один случай обструкции дистального отдела мочеточника на уровне уретероаппендикс-анастомоза, который был скорректирован эндоскопическим рассечением зоны стеноза с использованием фиброуретероскопа.

Отдалённые результаты оценены на протяжении от 18 до 192 месяцев у всех пациентов. Проходимость мочевых путей определяли по результатам микционной цистографии (в 1 случае зафиксирован ПМР) и внутривенной урографии (1 случай стеноза дистального анастомоза). У тех пациентов, которым выполняли реносцинтиграфию, прогрессирования снижения функции почек не зафиксировано. У всех пациентов в отдалённые сроки наблюдения пассаж мочи восстановился. На рисунках 4 – 7 представлены результаты лучевых методов исследования в отдалённые сроки наблюдения.

### Обсуждение

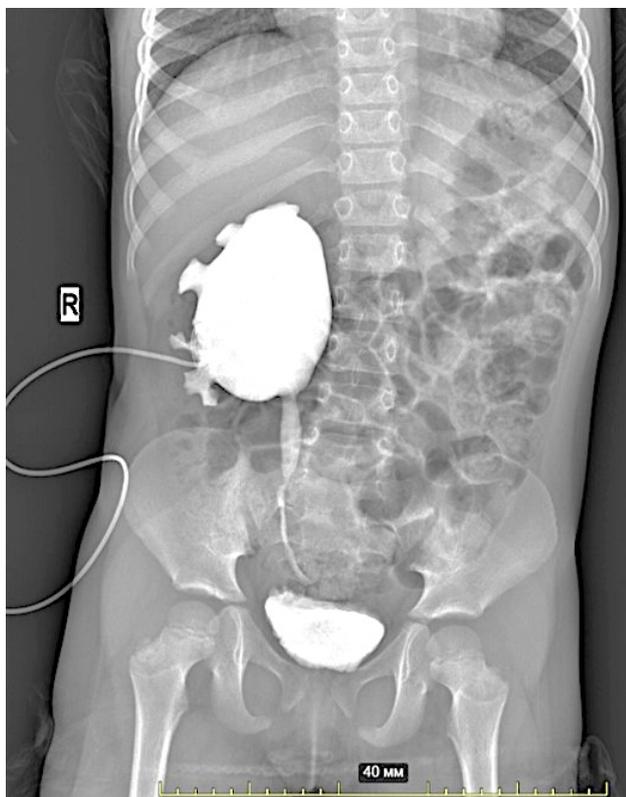
Замещение мочеточника у детей требуется редко, но, когда возникает такая ситуация, существует хороший пластический материал для восстановления. Несколько традиционных методов пластики протяжённых дефектов мочеточника включают методику psoas hitch, использование лоскута Boari, трансуретероуретеростомию, аутотрансплантацию почки и интерпозицию подвздошной кишки. Аппендикс можно использовать в качестве пластического материала для замещения мочеточника по ряду причин [13]. Аппендикс и мочеточник имеют одинаковый калибр. Перистальтические свойства аппендикса имеют преимущества перед использованием фаллопиевых труб [14]. Кроме того, из-за небольшой площади поверхности слизистой оболочки аппендикса не происходит значимой аб-



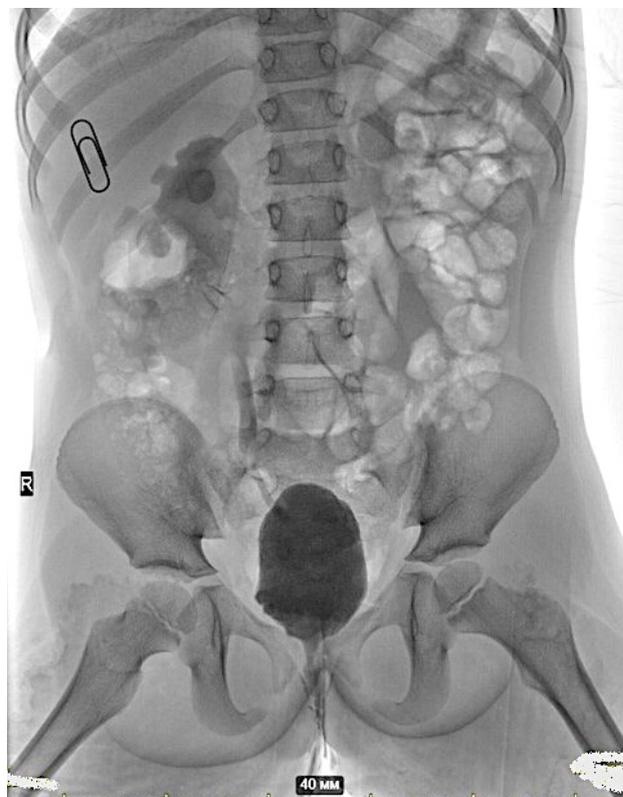
**Рисунок 4.** Пациент Г. 13 лет. Антеградная пиелография на 12-е сутки после операции



**Рисунок 5.** Пациент Г. 13 лет. Антеградная пиелография через 3 месяца после операции



**Рисунок 6.** Пациент Ч. 5 лет. Антеградная пиелография через один месяц и 8 дней после удаления стента



**Рисунок 7.** Пациент Ч. 5 лет. Микционная цистография через 6 месяцев после операции (ПМП справа)

сорбции хлорида натрия и мочевины, следовательно, не наблюдается электролитных нарушений, что является преимуществом по сравнению с использованием подвздошной кишки. Потенциальными проблемами являются стеноз, образование свищей и разрыв анастомоза. В большинстве сообщений не уточняется ориентация аппендикса, однако есть работы, указывающие, что расположение аппендикса в изоперистальтическом или антиперистальтическом положении не имеет влияния на функциональный результат [15]. Некоторые авторы предлагают использование муколитических средств, таких как ацетилцистеин, для предотвращения муцинозной обструкции [16]. T.V. Benderev (1988) столкнулся с муцинозной обструкцией в зоне интерпозиции сегмента подвздошной кишки и успешно очистил её путём инстилляций ацетилцистеина через нефростому [17]. Мы не наблюдали муцинозной непроходимости при использовании аппендикса у нашей группы пациентов.

В тех статьях, где уделяется внимание послеоперационному дренированию мочевых путей, преимущественно использовался JJ-стент. В статье A. Obaidah et al. (2010) дренирование на JJ-стенте выполнено пятерым детям [8]. В сообщении T.R. Williams et al. (2023). [18] дренирование осуществлялось с помощью JJ-стента и не-

фростомической трубки. Мы считаем, что дренирование посредством мочеточникового стента с превентивной нефростомией является наиболее надёжным и безопасным методом дренирования мочевых путей, который в нашей группе наблюдений не имел осложнений. В тех случаях, когда дренирование выполнялось только с использованием JJ-стента, у 40% детей возникло осложнение в виде дисфункции стента, что потребовало выполнения пункционной нефростомии.

Обзор литературы выявил отдельные сообщения об использовании аппендикса для замещения дефекта мочеточника у детей и небольшие серии наблюдений, самая большая из которых — это сообщение о 10 случаях аппендикопластики в 3 клиниках Великобритании и Индии [7].

Обзор публикаций на тему замещения дефектов мочеточника червеобразным отростком у детей представлен в таблице 3.

Нельзя не упомянуть статью докторов из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, которые имеют огромный опыт в выполнении операций по замещению мочеточника. В статье А.К. Носова и соавт. представлены 24 случая только левосторонней аппендикопластики [20]. В последние годы стали появляться сообщения о роботическом замещении мочеточника аппендиксом [21, 22].

**Таблица 3.** Публикации на тему замещения дефектов мочеточника червеобразным отростком у детей

Название статьи	Авторы	Год	Количество наблюдений
Пластика мочеточника червеобразным отростком у ребёнка [3]	Соловьёв А.Е.	1976	1
Appendix ureteroplasty [19]	Weinberg R.W.	1976	1
Use of the appendix to replace a ureter. Case report [4]	Martin L.W.	1981	1
Pyeloureterostomy with appendiceal interposition [5]	Mesrobian H.G., Azizkhan R.G.	1989	1
The appendix as right ureteral substitute in children [6]	Richter F., Stock J.A., Hanna M.K.	2000	3 собственных и анализ публикаций за 25 лет
The appendix as ureteral substitute: a report of 10 cases [7]	Dagash H., Sen S., Chacko J., Karl S., Ghosh D., Parag P., Mackinnon A.E.	2007	10 детей в 3 клиниках
Our experience of ureteral substitution in pediatric age group [8]	Obaidah A., Mane S.B., Dhende N.P., Acharya H., Goel N., Thakur A.A., Arlikar J.	2010	5
Ureteral substitution using appendix for a ureteral defect caused by a retroperitoneal rhabdomyosarcoma in a child [10]	Yoon B.I., Hong C.G., Kim S., Ha U.S., Chung J.H., Kim S.W., Cho Y.H., Sohn D.W.	2014	1
Use of appendix as neoureter - a ray of hope [9]	Kumar P., Sarin Y.K.	2017	1
Ureteral reconstruction with appendiceal interposition graft following resection of retroperitoneal leiomyosarcoma [21]	Williams T.R., Diallo I., Issa M., Massarweh N.N.	2023	1
Данные, представленные в настоящей статье	Каганцов И.М., Пелих К.И., Дубров В.И., Сизонов В.В., Шмыров О.С., Контратьева Е.А.	2024	11

Представленная нами серия наблюдений из 11 случаев на сегодняшний день является самым большим анализом аппендикопластики мочеточника у детей из опубликованных исследований.

### Заключение

Результаты выполненных нами оперативных вмешательств оцениваются как хорошие, поскольку во всех 11 случаях замещение протяжённой стриктуры мочеточника червеобразным отростком позволило восстановить пассаж мочи, а возникшие осложнения не потребовали повторной реконструкции мочевых путей. Наиболее

надёжным и безопасным методом дренирования мочевых путей мы считаем использование мочеточникового стента типа JJ с превентивной нефростомией. Однако следует отметить, что данную методику, на наш взгляд, нельзя назвать методом выбора, она скорее является шагом отчаяния у пациентов, ранее неоднократно оперированных, с последствиями тяжёлых травм или онкологических заболеваний. При стриктурах мочеточника всегда следует отдавать предпочтение операции с наложением анастомоза при достаточной длине мочеточника и при минимальном натяжении тканей.

### Список литературы | References

1. Meljnikov I, Radojčić B, Grebeldinger S, Radojčić N. [History of surgical treatment of appendicitis]. *Med Pregl*. 2009;62(9-10):489-492. (In Serbian). PMID: 20391748
2. Melnikoff AE. Sur le remplacement de l'uretère par anse isolée de l'intestin grêle [On the replacement of the urethra by isolated loop of the small intestine]. *Rev Clin Urol*. 1912;1:601. (In French).
3. Соловьёв А.Е. Пластика мочеточника червеобразным отростком у ребенка. *Хирургия*. 1976;(9):136-137. Solov'ev A.E. Plastika mochetchnika cherveobraznym otrostkom u rebenka. *Hirurgija*. 1976;(9):136-137. (In Russian).
4. Martin LW. Use of the appendix to replace a ureter. Case report. *J Pediatr Surg*. 1981;16(6):799-800. DOI: 10.1016/s0022-3468(81)80821-4
5. Mesrobian HG, Azizkhan RG. Pyeloureterostomy with appendiceal interposition. *J Urol*. 1989;142(5):1288-1289. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)39059-6
6. Richter F, Stock JA, Hanna MK. The appendix as right ureteral substitute in children. *J Urol*. 2000;163(6):1908-1912. PMID: 10799226
7. Dagash H, Sen S, Chacko J, Karl S, Ghosh D, Parag P, Mackinnon AE. The appendix as ureteral substitute: a report of 10 cases. *J Pediatr Urol*. 2008;4(1):14-19. DOI: 10.1016/j.jpuro.2007.08.004
8. Obaidah A, Mane SB, Dhende NP, Acharya H, Goel N, Thakur AA, Arlikar J. Our experience of ureteral substitution in pediatric age group. *Urology*. 2010;75(6):1476-1480. DOI: 10.1016/j.urology.2009.07.1327
9. Kumar P, Sarin YK. Use Of Appendix As Neoureter- A Ray Of Hope. *J Neonatal Surg*. 2017;6(3):64. DOI: 10.21699/jns.v6i3.576
10. Yoon BI, Hong CG, Kim S, Ha US, Chung JH, Kim SW, Cho YH, Sohn DW. Ureteral substitution using appendix for a ureteral defect caused by a retroperitoneal rhabdomyosarcoma in a child. *Korean J Urol*. 2014;55(1):77-79. DOI: 10.4111/kju.2014.55.1.77
11. Deyl RT, Averbeck MA, Almeida GL, Pioner GT, Souto CA. Appendix interposition for total left ureteral reconstruction. *J Pediatr Urol*. 2009;5(3):237-239. DOI: 10.1016/j.jpuro.2008.11.010
12. Cao H, Zhou H, Yang F, Ma L, Zhou X, Tao T, Liu D, Xing N, Cheng W, Feng Z. Laparoscopic appendiceal interposition pyeloplasty for long ureteric strictures in children. *J Pediatr Urol*. 2018;14(6):551.e1-551.e5. DOI: 10.1016/j.jpuro.2018.06.017
13. Комяков Б.К., Очеленко В.А., Ал-Аттар Т.Х., Мханна Х.М., Шевнин М.В. Уродинамика нижних мочевыводящих путей при реконструкции тазовых отделов мочеточников. *Урология*. 2020;(3):10-14. Komyakov B.K., Ochelenko V.A., Al-Attar T.H., Mhanna H.M., Shevnin M.V. Lower urinary tract urodynamics after reconstruction of the pelvic part of the ureter. *Urologiya*. 2020;(3):10-14. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2020.3.10-14
14. Komatz Y, Itoh H. A case of ureteral injury repaired with appendix. *J Urol*. 1990;144(1):132-133. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)39391-6
15. Estevão-Costa J. Autotransplantation of the vermiform appendix for ureteral substitution. *J Pediatr Surg*. 1999;34(10):1521-1523. DOI: 10.1016/s0022-3468(99)90117-3
16. Jang TL, Matschke HM, Rubenstein JN, Gonzalez CM. Pyeloureterostomy with interposition of the appendix. *J Urol*. 2002;168(5):2106-2107. DOI: 10.1016/s0022-5347(05)64306-6
17. Benderev TV. Acetylcysteine for urinary tract mucolysis. *J Urol*. 1988;139(2):353-354. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)42412-8
18. Williams TR, Diallo I, Issa M, Massarweh NN. Ureteral reconstruction with appendiceal interposition graft following resection of retroperitoneal leiomyosarcoma. *J Surg Case Rep*. 2023;2023(7):rjad414. DOI: 10.1093/jscr/rjad414
19. Weinberg RW. Appendix Ureteroplasty. *British Journal of Urology*. 1976;48:234.
20. Носов А.К., Румянцева Д.И., Мамизев Э.М., Лушина П.А., Щекутеев Н.А., Беркут М.В. Левосторонняя аппендикоуретеропластика у пациентов онкологического профиля. *Онкоурология*. 2022;18(1):127-135. Nosov A.K., Rumyantseva D.I., Mamizhev E.M., Lushina P.A., Shchekuteev N.A., Berkut M.V. Left-sided flap transposition of the appendix for urethroplasty in oncurology. *Cancer Urology*. 2022;18(1):127-135. (In Russian). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-127-135
21. Lee M, Lee Z, Metro MJ, Eun DD. Robotic Ureteral Bypass Surgery with Appendiceal Graft for Management of Long-Segment Radiation-Induced Distal Ureteral Strictures: A Case Series. *J Endourol Case Rep*. 2020;6(4):305-309. DOI: 10.1089/cren.2020.0105
22. Jun MS, Stair S, Xu A, Lee Z, Asghar AM, Strauss D, Stifelman MD, Eun D, Zhao LC; Collaborative of Reconstructive Robotic Ureteral Surgery (CORRUS). A Multi-Institutional Experience With Robotic Appendiceal Ureteroplasty. *Urology*. 2020;145:287-291. DOI: 10.1016/j.urology.2020.06.062

#### Сведения об авторах | Information about the authors

**Илья Маркович Каганцов** — д-р мед. наук | **Ilya M. Kagantsov** — Dr.Sc.(Med)  
<https://orcid.org/0000-0002-3957-1615>; [ilkagan@rambler.ru](mailto:ilkagan@rambler.ru)

**Кирилл Игоревич Пелих** | **Kirill I. Pelikh**  
<https://orcid.org/0000-0001-8064-1315>; [dr.pelikh@yandex.ru](mailto:dr.pelikh@yandex.ru)

**Виталий Игоревич Дубров** — д-р мед. наук, доцент | **Vitali I. Dubrov** — Dr.Sc. (Med), Assoc.Prof. (Docent)  
<https://orcid.org/0000-0002-3705-1288>; [dubroff2000@mail.ru](mailto:dubroff2000@mail.ru)

**Владимир Валентинович Сизонов** — д-р мед. наук, профессор | **Vladimir V. Sizonov** — Dr.Sci.(Med.); Full Prof.  
<https://orcid.org/0000-0001-9145-8671>; [vsizonov@mail.ru](mailto:vsizonov@mail.ru)

**Олег Сергеевич Шмыров** — канд. мед. наук | **Oleg S. Smyrov** — Cand.Sc.(Med);  
<https://orcid.org/0000-0002-0785-0222>; [rmoroz-uro@yandex.ru](mailto:rmoroz-uro@yandex.ru)

**Евгения Александровна Контратьева** | **Evgeniya A. Kontrateva**  
<https://orcid.org/0000-0001-5435-8487>; [zhenya-muz@mail.ru](mailto:zhenya-muz@mail.ru)

УДК 616.62-006.6

<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2024-12-4-155-158>

## Рак мочевого пузыря: вопросы, требующие дополнительного изучения

© Иван А. Рожков, Пётр В. Булычкин

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина [Москва, Россия]

### Аннотация

В статье обсуждаются вопросы, касающиеся лечения больных с местнораспространённым раком мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря; тримодальная терапия; химиолучевая терапия; цистэктомия

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

**Вклад авторов:** Авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку статьи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Иван Алексеевич Рожков; [ivanrozhkoff@yandex.ru](mailto:ivanrozhkoff@yandex.ru)

**Поступила в редакцию:** 17.05.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.

**Для цитирования:** Рожков И.А., Булычкин П.В. Рак мочевого пузыря: вопросы, требующие дополнительного изучения *Вестник урологии*. 2024;12(4):155-158. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-155-158.

## Bladder cancer: issues requiring further research

© Ivan A. Rozhkov, Pyotr V. Bulychkin

Blokhin National Medical Research Centre for Oncology [Moscow, Russian Federation]

### Abstract

The article discusses issues related to the treatment of patients diagnosed with locally advanced bladder cancer.

**Keywords:** bladder cancer; trimodal therapy; chemoradiotherapy; cystectomy

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

**Authors' contribution:** The authors made equivalent contributions to the article.

✉ **Corresponding author:** Ivan Alekseevich Rozhkov; [ivanrozhkoff@yandex.ru](mailto:ivanrozhkoff@yandex.ru)

**Received:** 05/17/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.

**For citation:** Rozhkov I.A., Bulychkin P.V. Bladder cancer: Bladder cancer: issues requiring further research. *Urology Herald*. 2024;12(4):155-158. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-155-158.

На симпозиуме Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) по раку мочеполовой системы в Сан-Франциско в 2024 году обсуждались стратегии лечения пациентов с раком мочевого пузыря с поражёнными тазовыми/забрюшинными лимфатическими узлами.

Доктор George Daniel Grass представил клинический случай 52-летней женщины с первично-диссеминированным раком мочевого пузыря cT3bN2M1a, которой было проведено 5 циклов полихимиотерапии по схеме ddMVAC, с полным клиническим от-

ветом в виде отсутствия метастазов в лимфатических узлах таза и остаточной опухоли мочевого пузыря, а также 220-кратным снижением циркулирующих опухолевых ДНК (цодНК).

Какие клинические вопросы остаются неясными в этой области и требуют дополнительного изучения?

1. Как лечить остаточную опухоль мочевого пузыря после химиотерапии?

Существует недостаток проспективных исследований, изучающих применение неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) перед лучевой терапией. В более ранних

опубликованных научных работах использовались «устаревшие» методики лучевой терапии, которые не применяются в современной практике.

Все исследования, посвящённые данному вопросу, имели ретроспективный характер. Один из последних систематических обзоров не продемонстрировал разницы в частоте полного ответа и 5-летней общей выживаемости при добавлении НАХТ к химиолучевой терапии и химиолучевой терапии в самостоятельном варианте [1]. Таким образом, существует явная потребность в большем количестве проспективных данных при современных возможностях лучевой и системной терапии.

Опубликованное в 2022 году в *Asian Journal of Urology* рандомизированное исследование II фазы оценило преимущества НАХТ до лучевой терапии [2]. В это исследование были включены 40 пациентов (cT2: 45%; cT3N0: 40%; мужчины с уротелиальной карциномой), которым было проведено 3 цикла НАХТ по схеме Gem/Cis. Если у больных был зафиксирован полный (ПО) или частичный ответ (ЧО)  $\geq 50\%$  (определяемый понижением до cT1-2) на химиотерапию, им проводилась лучевая терапия (+/- химиотерапия); в противном случае пациентам выполнялась цистэктомия. Первичная конечная точка в виде полного или частичного ответа на НАХТ была зарегистрирована у 87,5% пациентов (ПО: 22,5%, ЧО  $\geq 50\%$ : 65%). Также авторы продемонстрировали, что у больных с ПО наблюдалось улучшение показателей локального контроля на 30% за 3 года по сравнению с больными, у которых был достигнут частичный ответ.

## 2. Как лучше всего лечить метастатически поражённые тазовые лимфатические узлы?

Недавний ретроспективный анализ 4 центров из Великобритании оценил радикальные и паллиативные подходы к лечению 287 больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах и отсутствием отдалённых метастазов [3]. Радикальным лечением считалась цистэктомия +/- химиотерапия или лучевая/химиолучевая терапия. В исследование были включены больные со следующими характеристиками:

- группа лучевой терапии: 68% cT3/4 и 93% cN1-2 (69% получают НАХТ);
- группа цистэктомии: 47% pT3/4 и 45% pN1-2 (42% без статуса N, 45% получают

НАХТ).

Больные в группе радикального лечения имели более высокую общую выживаемость ( $p < 0,0001$ ). При сравнении выживаемости больных в группе лучевой терапии и радикальной цистэктомии существенных различий не было. Эти данные свидетельствуют о возможности выбора щадящего метода лечения мочевого пузыря в этой популяции с плохим прогнозом.

Исследование IMPART изучало возможности химиолучевой терапии при метастазах в регионарных лимфоузлах [4]. В это исследование было включено 38 больных, у 60% из которых была категория cN1-3. НАХТ получили 82% и химиолучевую терапию — 46% (трём больным была выполнена цистэктомия). Первичной конечной точкой была возможность проведения лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT) с использованием заранее определённых целей планирования лучевой терапии, которая была достигнута у 76% больных.

Пятилетняя выживаемость без локо-регионарных рецидивов составила 26%, медиана общей выживаемости составила почти 2 года, при этом 34% больных живы в течение 5 лет. Показатель сохранения функции мочевого пузыря составил 85%. Желудочно-кишечная токсичность 3-й степени наблюдалась у 5%. Однако риск отдалённого метастазирования оставался на высоком уровне.

## 3. Нужна ли консолидирующая лучевая терапия при олигометастатическом заболелании?

Кстати, сам термин «олигометастатическая болезнь» в отношении пациентов с РМП является нововведением текущего года, в отношении которого не утверждены единогласно критерии и стратегии ведения больного.

Имеется ограниченное количество данных, касающихся оптимизации применения локального контроля после системной терапии первой линии. Два анализа, проведённые NCDB, продемонстрировали, что больные, перенёвшие цистэктомию или лучевую терапию после индукционной химиотерапии, имели лучшие результаты выживаемости по сравнению с одной только химиотерапией, хотя такие регистрационные анализы «чреватые» многочисленными потенциальными ошибками.

Недавно французское исследование Retrospective Analysis of a Cohort of Patients with Metastatic Bladder Cancer with Metastatic Sites Limited to the Pelvis and Retroperitoneum Treated at a Single Institution between 2009 and 2020 оценило роль консолидирующей лучевой терапии у больных с метастатическим поражением регионарных и забрюшинных лимфатических узлов после химиотерапии первой линии. Больные из группы активного лечения получали химиолучевую терапию с суммарной дозой > 30 Гр, тогда как больные из группы только химиотерапии получали либо низкие дозы лучевой терапии (< 30 Гр), либо не получали лучевой терапии. Как показано ниже, больные в группе химиолучевой терапии имели лучшую общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП), что подтверждает важную роль консолидирующей терапии в этих условиях.

В настоящее время в исследовании BLAD-RAD01 оценивается роль консолидирующей лучевой терапии у пациентов с метастатическим уротелиальным раком мочевого пузыря без прогрессирования и с менее чем 3 остаточными метастазами после системной терапии первой линии.

Таким образом, данные клинические ситуации требуют междисциплинарного обсуждения. Если больные не выбирают лучевую терапию в рамках консолидации, они могут выбрать либо хирургическое лечение в объёме цистэктомии, либо поддерживающую терапию авелумабом. Если больные выбирают цистэктомию, то риск локального рецидива необходимо учитывать на основании патологических данных. Если у больных средний или высокий риск рецидива, то может быть рассмотрен вопрос проведения лучевой терапии. В качестве альтернативы пациенты могут выбрать поддерживающий курс авелумаба после первой линии химиотерапии на основе препаратов платины. Однако исследование JAVELIN Bladder 100 продемонстрировало, что, несмотря на улучшение выживаемости при применении авелумаба, медиана выживаемости без прогрессирования у таких больных по-прежнему составляет всего 5,7 месяца [5]. Следует проанализировать следующие вопросы: происходит ли это прогрессирование в малом тазу, где лучевая терапия могла бы дать преимущество, или же метастазы имеют отдалённый ха-

рактер, где предпочтительнее смотрится системная терапия.

Однако в то же самое время спасительная лучевая терапия, помимо преимуществ с точки зрения локального контроля, может быть причиной потенциальных осложнений.

Отдельно взятая лучевая терапия также не является «универсальной для всех». На реакцию опухоли могут влиять следующие факторы:

- суммарная доза облучения;
- разовая доза облучения;
- интервал между дозами облучения;
- объём целевой дозы облучения;
- гистологические особенности опухоли.

Добавление лучевой терапии может усиливать или ослаблять эффект иммунотерапии:

- радиоопосредованная иммуносупрессия в сравнении с иммуноактивацией;
- эффект ЛТ для дренирования лимфатических узлов;
- вклад ЛТ — секвенирование или перекрытие;
- различные параметры ЛТ влияют на опухолево-иммунную биологию.

Например, в исследовании II фазы DUART (NCT02891161) оценивалось применение комбинации дурвалумаба с лучевой терапией у больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах [6]. У 30% больных в этом исследовании были диагностированы регионарные метастазы. Больные получали лечение в течение 7 недель. При медиане наблюдения 27 месяцев однолетняя ВБП составила 71,5%. Примечательно, что не было различий в ВБП между больными с регионарными метастазами и без них, что может подчеркнуть эффективность такой комбинации у больных с поражением тазовых лимфоузлов.

#### 4. Какие клинико-патологические и биологические факторы помогают при выборе органосберегающего метода лечения?

«Идеальным» кандидатом на сохранение мочевого пузыря является пациент, соответствующий всем следующим критериям:

- уротелиальная гистология;
- cT2 – T3a;
- однофокальная опухоль;
- полная ТУР;
- размер < 5 – 7 см;
- отсутствие гидронефроза средней / тя-

жёлтой степени;

- хорошая исходная функция мочевого пузыря;
- cN0;
- отсутствие предварительной ЛТ органов малого таза.

В заключение доктор G.D. Grass отметил, что применение локальных методов лечения в отношении больных с регионарными метастазами или у олигометастатических больных при достижении полного ответа на первую линию системной терапии может улучшить контроль над опухолью и результаты выживаемости. Мультидисциплинарный подход, сотрудничество,

ориентированность на больных являются ключом к принятию клинических решений в выборе тактики лечения.

Описанные на ASCO-GU данные были представлены G.D. Grass доктором медицины, ассистентом и клиническим исследователем отделения радиационной онкологии из Moffitt Cancer Centre, Tampa, FL, USA. За конгрессом наблюдал и подготовил материал Иван Алексеевич Рожков, врач-радиотерапевт, дневной стационар радиотерапевтический, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ, г. Москва.

#### Список литературы | References

1. Ding H, Fan N, Ning Z, Ma D. Trimodal Therapy vs. Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:564779. DOI: 10.3389/fonc.2020.564779
2. Dracham CB, Kumar N, Kumar S, Elangovan A, Yadav BS, Mavuduru RS, Lal A, Gupta PK, Kapoor R. A phase II study of neoadjuvant chemotherapy followed by organ preservation in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Asian J Urol.* 2022;9(3):318-328. DOI: 10.1016/j.ajur.2021.06.006
3. Swinton M, Mariam NBG, Tan JL, Murphy K, Elumalai T, Soni M, Ferrera A, Richardson C, Walshaw R, Mistry H, Ramani V, Song Y, Birtle A, Henry A, Chan J, Hoskin P, Choudhury A. Bladder-Sparing Treatment With Radical Dose Radiotherapy Is an Effective Alternative to Radical Cystectomy in Patients With Clinically Node-Positive Nonmetastatic Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(27):4406-4415. DOI: 10.1200/JCO.23.00725
4. Tan MP, Harris V, Warren-Oseni K, McDonald F, McNair H, Taylor H, Hansen V, Sharabiani M, Thomas K, Jones K, Dearnaley D, Hafeez S, Huddart RA. The Intensity-Modulated Pelvic Node and Bladder Radiotherapy (IMPART) Trial: A Phase II Single-Centre Prospective Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2020;32(2):93-100. DOI: 10.1016/j.clon.2019.07.017
5. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Kalofoinos H, Radulović S, Demey W, Ullén A, Lorient Y, Sridhar SS, Tsuchiya N, Kopyltsov E, Sternberg CN, Bellmunt J, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, La-liberte R, Wang J, Huang B, Davis C, Fowst C, Costa N, Blake-Haskins JA, di Pietro A, Grivas P. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-1230. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788
6. Joshi M, Tuanquin L, Zhu J, Walter V, Schell T, Kaag M, Kilari D, Liao J, Holder SL, Emamekhoo H, Sankin A, Merrill S, Zheng H, Warrick J, Hauke R, Gartrel B, Stein M, Drabick J, Degraff DJ, Zakharia Y. Concurrent durvalumab and radiation therapy (DUART) followed by adjuvant durvalumab in patients with localized urothelial cancer of bladder: results from phase II study, BTCRC-GU15-023. *J Immunother Cancer.* 2023;11(2):e006551. DOI: 10.1136/jitc-2022-006551

#### Сведения об авторах | Information about the authors

Иван Алексеевич Рожков | Ivan A. Rozhkov  
<https://orcid.org/0009-0007-6904-7682>; [ivanrozhkoff@yandex.ru](mailto:ivanrozhkoff@yandex.ru)

Пётр Владиславович Булычкин — канд. мед. наук | Pyotr V. Bulychkin — Cand.Sc.(Med)  
<https://orcid.org/0000-0003-3947-1267>; [petrbulychkin@gmail.com](mailto:petrbulychkin@gmail.com)