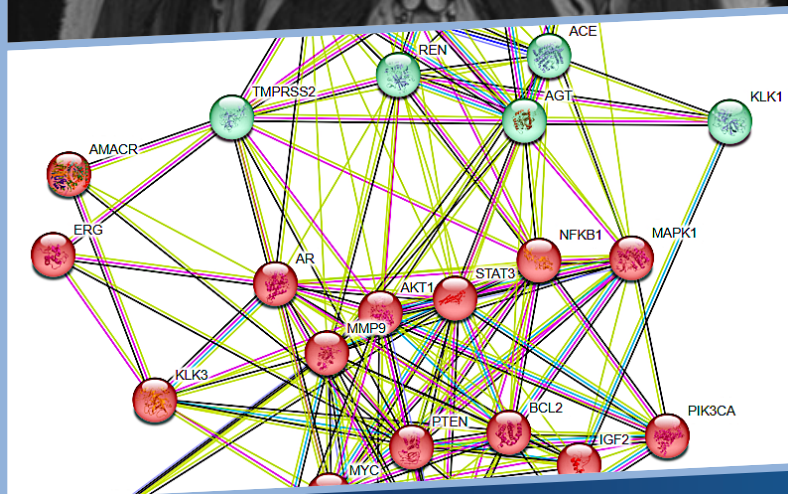
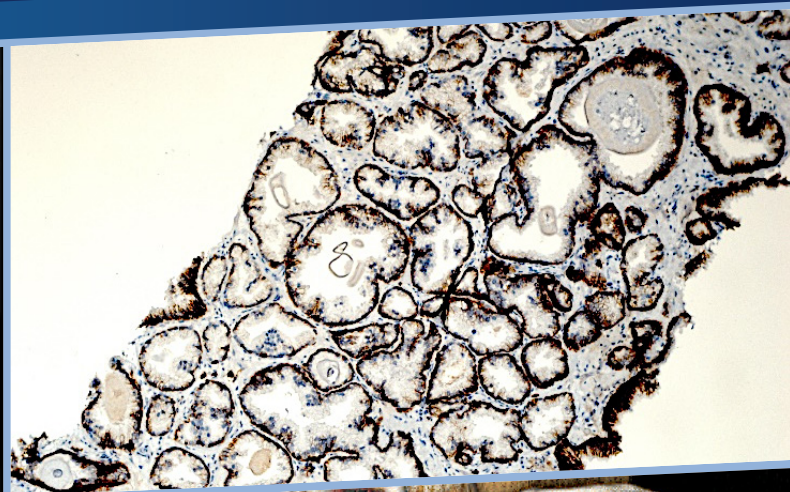
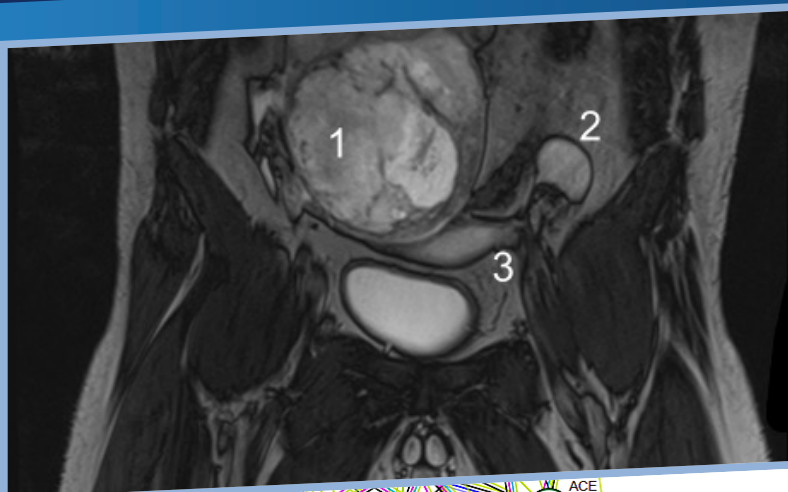


ВЕСТНИК УРОЛОГИИ

ВЫПУСК 5 | ТОМ 12 | ОКТЯБРЬ 2024
ISSUE 5 | VOL. 12 | OCTOBER 2024

UROLOGY HERALD



**Состав и динамика
мочепузырной, влагалищной
и кишечной микробиоты
в трёх триместрах
беременности у здоровых
женщин**

*Composition and dynamics of
bladder, vaginal and bowel
microbiota during three trimesters
in healthy pregnant women*

**Герминогенная опухоль
неопущенного яичка
у пациента с двухсторонним
крипторхизмом с мужскими
и женскими первичными
половыми признаками**

*Germ cell tumour of an undescended
testis diagnosed in a patient with
bilateral cryptorchidism presenting
both male and female primary sex
characteristics*

**Робот-ассистированная
резекция почки при
«сложных» новообразованиях
с применением
интракорпоральной
изолированной фармако-
холодовой ишемии in situ**

*Robot-assisted partial nephrectomy
in difficult renal masses using
isolated combined "drug & cold"
ischemia in situ*



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 октября 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. Ильяш
к.м.н. (Ростов-на-Дону, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

Онкоурология
С.А. Рева
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. № ФЧ77-53256 of 22-03-2013
Issued by the Federal Supervision Agency
for Information Technologies and
Communication (Roscomnadzor)

ISSN 2308-6424 (Online)

Editorial

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

Rostov State Medical University
Dept. of Urology and Pediatric Urology

cell. + 7 (863) 201-44-48
e-mail: urovest@mail.ru
website: urovest.ru

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

October 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.



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)



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

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



Scopus

The journal is indexed
in the international
Scopus database

РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ

- М.И. Коган
Факты, тренды, ремарки из литературы по сексуальности мужчин и женщин 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.Н. Хаким, С. Созтоджо, П. Лестари
Объём предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей и урофлоуметрические показатели у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты и сахарным диабетом 2 типа 8
- Ю.Л. Набока, Н.В. Воробьева, И.А. Гудима, Т.Г. Синявская, Р.С. Исмаилов, К.Г. Набер, М.И. Коган
Состав и динамика мочепузырной, влагалищной и кишечной микробиоты в трёх триместрах беременности у здоровых женщин 12
- И.Э. Мамаев, Г.Ш. Сайпулаев, К.А. Доломанов, А.И. Толмачева, С.В. Котов
Острый обструктивный пиелонефрит: прогнозирование регрессии воспалительной реакции 24
- В.Ю. Старцев, В.А. Дударев
Оценка новых биомаркеров нарушений функции почек при симптомах нижних мочевых путей у мужчин с гиперплазией простаты 33
- Е.А. Чернозубова, А.В. Аветян, М.Б. Чибичян, М.И. Коган
Экспрессия рецепторов ангиотензина II второго типа и синдекана-1 при раке предстательной железы 45
- Г.Ш. Шанава, Р.Е. Никулин, А.А. Сиваков, М.С. Мосоян
Лечение ранних осложнений травм мочеточника 55
- Д.Д. Шкарупа, Р.А. Шахалиев, А.С. Шульгин, Т.С. Филипенко, Н.Д. Кубин, И.А. Лабетов
Сравнение патоморфологических свойств нерезорбируемого и частично резорбируемых имплантов для реконструктивной хирургии пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи: экспериментальное исследование 63

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- А.Г. Мартов, С.К. Яровой, З.Т. Тохтиев, С.В. Дутов, А.С. Андронов, М.М. Адилханов
Эндоскопическое лечение обструктивного эктопического уретероцеле с сопутствующим уролитиазом 74
- С.Б. Петров, А.В. Арнаутков, К.А. Никулина, С.А. Рева, А.Д. Царегородцева, Ю.А. Тихонова
Герминогенная опухоль неопущенного яичка у пациента с двухсторонним крипторхизмом с мужскими и женскими первичными половыми признаками 85

ОБМЕН ПРАКТИЧЕСКИМ ОПЫТОМ

- Д.С. Золотухин, О.С. Павлова, И.А. Филатов
Паховая эктопия яичка после грыжесечения у детей 92
- В.А. Оганян, Н.А. Карельская, Д.М. Монаков, В.С. Демидова, А.Н. Лебедева, А.А. Грицкевич
Робот-ассистированная резекция почки при сложных новообразованиях с применением интракорпоральной изолированной фармакохолодовой ишемии in situ 96
- Д.Е. Саблин, В.В. Сизонов, И.М. Каганцов, В.Б. Шамик, Ю.В. Лукаш
Диагностика анатомических предпосылок интермиттирующего перекрута яичка 105

EDITORIAL

- M.I. Kogan*
Facts, trends, and highlights from the cutting-edge sexuality-focused publications 5

ORIGINAL ARTICLES

- A.Nur Hakim, S.Soetojo, P.Lestari*
Prostate volume, LUTS scale, and uroflowmetry of benign prostate hyperplasia patients with type 2 diabetes mellitus 8
- Y.L. Naboka, N.V. Vorobyeva, I.A. Gudima, T.G. Sinyavskaya, R.S. Ismailov, K.G. Naber, M.I. Kogan*
Composition and dynamics of bladder, vaginal and bowel microbiota during three trimesters in healthy pregnant women 12
- I.E. Mamaev, G.Sh. Saypulaev, K.A. Dolomanov, A.I. Tolmacheva, S.V. Kotov*
Acute obstructive pyelonephritis: prognosis of inflammatory response regression 24
- V.Yu. Startsev, V.A. Dudarev*
Assessment of novel biomarkers of renal dysfunction associated with lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia 33
- E.A. Chernogubova, A.V. Avetyan, M.B. Chibichyan, M.I. Kogan*
Expression of angiotensin II type 2 receptors and syndecan-1 in prostate cancer 45
- G.Sh. Shanava, R.E. Nikulin, A.A. Sivakov, M.S. Mosoyan*
Management of early ureteral injury complications 55
- D.D. Shkarupa, R.A. Shakhaliyev, A.S. Shulgin, T.S. Filipenko, N.D. Kubin, I.A. Labetov*
Comparison of pathomorphologic properties of non-resorbable and partially resorbable implants for reconstructive surgery of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: an animal model study 63

CLINICAL CASES

- A.G. Martov, S.K. Yarovoy, Z.T. Tokhtiyev, S.V. Dutov, A.S. Andronov, M.M. Adilkhanov*
Endoscopic treatment of obstructive ectopic ureterocele complexed with concomitant urolithiasis 74
- S.B. Petrov, A.V. Arnautov, K.A. Nikulina, S.A. Reva, A.D. Tsaregorodtseva, Y.A. Tikhonova*
Germ cell tumour of an undescended testis diagnosed in a patient with bilateral cryptorchidism presenting both male and female primary sex characteristics 85

EXCHANGE OF PRACTICAL EXPERIENCE

- D.S. Zolotukhin, O.S. Pavlova, I.A. Filatov*
Testicular inguinal ectopia following hernia repair in children 92
- V.A. Oganyan, N.A. Karelskaya, D.M. Monakov, V.S. Demidova, A.N. Lebedeva, A.A. Gritskevich*
Robot-assisted partial nephrectomy in difficult renal masses using isolated combined 'drug & cold' ischemia in situ 96
- D.E. Sablin, V.V. Sizonov, I.M. Kagantsov, V.B. Shamik, Y.V. Lukash*
Diagnosis of the anatomic preconditions of intermittent testicular torsion 105



Факты, тренды, ремарки из литературы по сексуальности мужчин и женщин

© Михаил И. Коган

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

Аннотация

В статье в кратком изложении представлены факты, тренды, ремарки из литературы последних трёх лет по сексуальности мужчин и женщин, которые я прочитал и представляю вам, дорогие читатели журнала.

Ключевые слова: сексуальная функция; эректильная функция; эректильная дисфункция; рекомендации

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

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

Поступила в редакцию: 29.08.2024. **Принята к публикации:** 08.10.2024. **Опубликована:** 26.10.2024.

Для цитирования: Коган М.И. Факты, тренды, ремарки из литературы по сексуальности мужчин и женщин. *Вестник урологии*. 2024;12(5):5-7. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-5-7.

Facts, trends, and highlights from the cutting-edge sexuality-focused publications

© Mikhail I. Kogan

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

Abstract

The article summarises facts, trends, and highlights from the cutting-edge three-year publications on the male and female sexuality that I have read and present to you, dear readers of the journal.

Keywords: sexual function; erectile function; erectile dysfunction; recommendations

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

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

Received: 08/29/2023. **Accepted:** 10/08/2024. **Published:** 10/26/2024.

For citation: Kogan M.I. Facts, trends, and highlights from the cutting-edge sexuality-focused publications. *Urology Herald*. 2024;12(5):5-7. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-5-7.

J. Federation of American Societies for Experimental Biology (США)

При космических полётах человек подвергается воздействию высокого уровня космического излучения и невесомости.

В эксперименте на крысах-самцах доказано негативное влияние этих факторов на сосудистые ткани полового члена, связанные с эректильной функцией, которая имеет период длительного восстановления. Изменения вызывают даже относительно низкие дозы радиации. В меньшей степени поражения связаны с микрогравитацией, вызывающей окислительный стресс в клетках.

Итак, Космос — фактор риска эректильной дисфункции (ЭД).

J. of Psychosexual Health (Япония)

У 170 пациентов Индии с алкогольным расстройством в 67% случаев наблюдались сексуальные расстройства, в 45,9% — потеря или снижение либидо, в 40% — ЭД. При этом 35% участников были недовольны частотой половых актов, 37,8% — преждевременной эякуляцией.

Итак, сексуальные расстройства при алкоголизме многосимптомны.

J. of Hazardous Materials (Китай)

У более 5000 мужчин изучено влияние загрязнения воздуха на эректильную функцию (ЭФ), а именно: диоксида азота (NO₂) и твёрдых частиц PM 2.5 (мелкие частицы сажи, асфальта, автопокрышек, минеральных солей — сульфаты, нитраты, тяжёлые металлы).

Итак, вдыхание загрязнённого воздуха вызывает в организме воспалительный процесс, повреждающий сосуды и снижающий ЭФ.

J. World Population Review (США)

В результатах опроса мужчин нескольких десятков стран мира (что следует воспринимать со здоровой долей скепсиса) сообщается о размерах эрегированного полового члена в 2024 году: Судан — 17,96 см; Демократическая Республика Конго — 17,93 см; Эквадор — 17,6 см; Республика Конго — 17,32 см; Гана — 17,3 см; Нигерия — 16,99 см; Великобритания — 14,30 см; Швейцария — 14,25 см; Россия — 14,16 см; США — 14,15 см; Италия — 12,70 см; Непал — 9,98 см; Камбоджа — 9,83 см; Таиланд — 9,42 см.

Итак, размер полового члена связан с расовой принадлежностью.

J. Andrology (США)

Для менделевской рандомизации включили 200 000 мужчин с целью определить корреляцию между малоподвижным образом жизни (просмотр телевизора, использование компьютера, вождение автомобиля) в свободное время и ЭД. Определены уровни половых гормонов (Т общий и биологически активный ФСГ, ЛГ, пролактин), биомаркеры эндотелиальной дисфункции (Е-селектин, матриксная металлопротеиназа 7), а также изучена степень депрессии и тревожности. Оказалось, что каждые 1,2 часа использования компьютера в свободное время увеличивают риски развития ЭД в 3,57 раза. Не доказана связь ЭД с просмотром ТВ или вождением автомобиля. Вместе с тем сидение за компьютером повышает риск снижения уровня ФСГ в 0,29 раза.

Итак, вероятность развития ЭД может быть связана со снижением уровня ФСГ, регулирующего функцию тестикул.

Журнал Archives of Sexual Behavior (США)

32-летний мужчина в течение 2 лет страдал преждевременной болезненной эякуляцией. При МРТ было обнаружено овальное образование в нижней части поясничного отдела позвоночника — киста Тарлова. Именно она сдавливала корешки крестцовых нервов. Хирургия кисты привела к восстановлению сексуальной функции течение 6 месяцев.

Итак, поражение нервов позвоночника может быть более частой причиной преждевременной эякуляции, чем считается сегодня.

Журнал eLife (Великобритания)

В эксперименте на 200 полевых мышках канадские учёные отслеживали мозговые сигналы грызунов во время спаривания с помощью различных методов визуализации.

Было установлено, что во время секса имеет место активация 68 различных участков мозга. При этом у самцов при регулярных оргазмах увеличивается количество связей различных зон мозга, связанных с удовольствием и вознаграждением.

Итак, оргазмы способны перестраивать структуру мозговых сетей и тем самым улучшать когнитивные функции и память. Понятно, что данные результаты необязательно применимы к людям.

Журнал Archives of Sexual Behavior (США)

Университет Флориды провёл опрос 193 студентов мужского пола в возрасте 18 – 24 лет, 38% которых сообщило, что клитор находится внутри тела женщины, а 28% ответило, что не знают его местоположение. Треть мужчин не знала, что клитор не стимулируется напрямую при интроитусе, а половина их также не знала, что из-за этого женщины редко достигают максимального оргазма.

Итак, сексуальная просвещённость американских студентов находится ниже ватерлинии.

Журнал Neurology (США)

269 000 мужчин со средним возрастом 59 лет и с недавним диагнозом ЭД наблюдались в течение 5 лет. На лекарство от ЭД 55% из них имели рецепт. Во время исследования у 11 000 мужчин развилась болезнь Alzheimer. В группе мужчин, прини-

мавших препараты от ЭД, она встречалась на 18% реже. Эта связь была сильнее у тех, кто получил больше всего рецептов на эти лекарства.

Итак, работа не доказывает, что средства от ЭД защищают от болезни Alzheimer. Однако, возможно, сосудистые эффекты лекарств от ЭД играют некую роль в патофизиологии болезни Alzheimer.

Журнал Science (США)

В опытах на мышах удалось показать,

что фибробласты способны поглощать нор-адреналин, что приводит к расширению сосудов в половом члене и развитию эрекции. Оказалось, что у самцов с регулярной эрекцией в половом члене содержится больше фибробластов. Установлено, что количество фибробластов в половом члене с возрастом снижается.

Итак, мужчины способны улучшить эректильную функцию, регулярно испытывая эрекцию.

Сведения об авторе | Information about the author

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



Prostate volume, LUTS scale, and uroflowmetry of benign prostate hyperplasia patients with type 2 diabetes mellitus

Arif Nur Hakim¹, Soetojo Soetojo², Pudji Lestari³

¹ Faculty of Medicine, Airlangga University [Surabaya, Indonesia]

² Department of Urology, Faculty of Medicine, Airlangga University [Surabaya, Indonesia]

³ Department of Public Health, Faculty of Medicine, Airlangga University [Surabaya, Indonesia]

Abstract

Introduction. Benign prostate hyperplasia (BPH) is an enlargement of the prostate due to abnormal proliferation or apoptosis failure of the epithelial or stroma tissues.

Objective. To compare the prostate volume, IPSS score (LUTS scale), and uroflowmetry of BPH patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials & Methods. The medical records of BPH patients from 2011 to 2015 were assessed with an analytical retrospective study based on the prostate volume, IPSS score (LUTS scale), and Q max using uroflowmetry. The data were analyzed using the chi-square test by online statistical analysis.

Results. Among 62 patients recorded, 11 patients were diabetic, while the rest were non-diabetic. No notable differences were observed between the two groups ($p > 0.05$) in prostate volume, IPSS score, and Q max.

Conclusion. No significant differences in prostate volume, IPSS score (LUTS scale), and uroflowmetry between diabetic and non-diabetic BPH patients.

Keywords: BPH; IPSS; prostate volume; type 2 diabetes mellitus; uroflowmetry

Financing. The study was conducted with funding/support from medical record division of Dr. Soetomo Hospital and Airlangga University Faculty of Medicine staffs. **Acknowledgments.** Warm gratitude was delivered to the medical record division of Dr. Soetomo Hospital and Airlangga University Faculty of Medicine staff as they support the progress of this research. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical statement.** This is an analytical retrospective observational study that obtains the medical records of BPH patients; thus, the ethical clearance certificate is not available. **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

Authors' contribution: Arif Nur Hakim — study concept, study design development, data analysis, drafting the manuscript, critical review, scientific editing; Soetojo Soetojo — literature review, drafting the manuscript, critical review, scientific editing; Pudji Lestari — data acquisition, data analysis, statistical data processing, critical review, scientific editing.

✉ **Corresponding author:** Arif Nur Hakim; ariph_123@rocketmail.com

Received: 07/18/2024. **Accepted:** 10/09/2024. **Published:** 10/26/2024.

For citation: Hakim A.N., Soetojo S., Lestari P. Prostate volume, LUTS scale, and uroflowmetry of benign prostate hyperplasia patients with type 2 diabetes mellitus. *Urology Herald*. 2024;12(5):8-11. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-8-11.

Объём предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей и урофлоуметрические показатели у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты и сахарным диабетом 2 типа

Ариф Нур Хаким¹, Созтоджо Созтоджо², Пуджи Лестари³

¹ Медицинский факультет, Университет Airlangga [Сурабая, Индонезия]

² Кафедра урологии — Медицинский факультет, Университет Airlangga [Сурабая, Индонезия]

³ Кафедра общественного здравоохранения — Медицинский факультет, Университет Airlangga [Сурабая, Индонезия]

Аннотация

Введение. Доброкачественная гиперплазия простаты (ДГП) — это увеличение простаты вследствие аномальной пролиферации или нарушения апоптоза эпителиальной или стромальной ткани.

Цель исследования. Сравнить объём простаты, выраженность симптомов нижних мочевых путей (СНМП) по шкале IPSS и урофлоуметрические показатели у пациентов с ДГП и сахарным диабетом 2 типа (СД 2Т).

Материалы и методы. Проведена аналитическая ретроспективная оценка медицинских карт пациентов с ДГП за период с 2011 по 2015 годы. Оценены данные объёма простаты, баллы шкалы IPSS и Q max посредством

урофлоуметрии. Данные анализировались с помощью теста хи-квадрат.

Результаты. Из 62 пациентов 11 страдали СД 2Т, остальные нет. Между двумя группами не было отмечено существенных различий ($p > 0,05$) в объёме простаты, баллах IPSS и Q max.

Заключение. Значимых различий в объёме простаты, тяжести симптомов нижних мочевых путей и урофлоуметрических показателях между пациентами с и без СД 2Т не выявлено.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия простаты; IPSS; объём простаты; сахарный диабет 2 типа; урофлоуметрия

Финансирование. Исследование проводилось при финансировании / поддержке отдела медицинской документации больницы Dr. Soetomo и сотрудников медицинского факультета Университета Airlangga. **Благодарности.** Выражаем благодарность отделу медицинской документации больницы Dr. Soetomo и сотрудникам медицинского факультета Университета Airlangga за поддержку данного исследования. **Конфликт интересов.** Авторы не заявляют о конфликте интересов. **Этическое заявление.** Это аналитическое ретроспективное наблюдательное исследование, в ходе которого были получены медицинские карты пациентов с ДГП, поэтому сертификат об этическом одобрении отсутствует. **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: Ариф Нур Хахим — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, подготовка рукописи, критический обзор, научное редактирование; Созтоджо Созтоджо — обзор литературы, подготовка рукописи, критический обзор, научное редактирование; Пуджи Лестари — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, критический обзор, научное редактирование.

✉ **Корреспондирующий автор:** Ариф Нур Хахим; ariph_123@rocketmail.com

Поступила в редакцию: 18.07.2024. Принята к печати: 09.10.2024. Опубликовано: 26.10.2024.

Для цитирования: Хахим А.Н., Созтоджо С., Лестари П. Объём предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей и урофлоуметрические показатели у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты и сахарным диабетом 2 типа. Вестник урологии. 2024;12(5):8-11. (In Eng.) DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-8-11.

Introduction

Benign prostate hyperplasia (BPH) is an enlargement of the prostate due to abnormal proliferation or apoptosis failure of the epithelial or stroma tissues. In Indonesia, approximately 2.5 million men aged 60 and above suffer from lower urinary tract symptoms (LUTS) and put BPH as the second-highest prevalence in Indonesia urology clinics after urolithiasis [1, 2]. Its symptoms include urinary incontinence, polyuria, and a weak urine stream [3].

LUTS, associated with BPH, commonly develops in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients [4]. According to the World Health Organization, Indonesia ranks the seventh largest worldwide with an estimated 10 million patients and is predicted to grow to 21.257 million patients in 2030¹. T2DM is a chronic metabolic disease caused by the failure of the body to maintain normal glucose levels because of higher-than-normal insulin resistance (hyperinsulinemia) [5]. In hyperinsulinemia, the IGF-1 level in serum increases, which may bind with the IGF-1 receptor on the prostate, resulting in prostate cell proliferation being more active [6]. This causes microvascular and macrovascular complications and manifests as multiple systemic disorders [7].

Presently, available data on the correlation between BPH and T2DM is very limited. Therefore, this research aims shed light on

this matter by comparing the prostate volume, International Prostate Symptom Score (IPSS) or LUTS scale, and uroflowmetry of benign prostate hyperplasia patients with type 2 diabetes mellitus.

This study aimed to compare the prostate volume, IPSS score (LUTS scale), and uroflowmetry of benign prostate hyperplasia (BPH) patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods

Research design. An analytical retrospective observational study using the medical records between 2011 and 2015.

Ethical clearance. This is an analytical retrospective observational study that obtains the medical records of BPH patients; thus, the ethical clearance certificate is not available.

Data collection and analysis. The clinical parameters used for comparison were prostate volume, IPSS or LUTS scale, and urine flow rate using uroflowmetry. The maximum urine flow rate (Q max) was calculated electronically as milliliters of urine passing per second.

The data was collected with consecutive sampling by excluding medical records that do not contain all three clinical parameters. Statistical analysis was performed using the Chi-square test + Yates correction from the website socialstatistic.com (<https://www.socscistatistics.com/tests/chisquare2/Default2.aspx>).

Patient consent. All patients have already given their consent for this study.

1– World Health Organization. Diabetes: Facts and Numbers. 2016.

Results

Prostate volume. All included participants in this study have an average age of 63 years old (63.1 years for T2DM patients and 63.7 years for non-T2DM patients). The prostate volume of < 20 ml was more common in the diabetic BPH group (8 patients — 72.7%), while 66% (34 patients) of the non-diabetic group recorded to have a volume of > 30% (Table). The Chi-square test showed no significant difference in the prostate volume between these groups ($p > 0.05$).

Table. Research data distribution between diabetic and non-diabetic BPH patients

Characteristic	Diabetic	Non-diabetic	P
Total Patient	11	51	
Age*	63.1	63.7	
Prostate volume			
< 20 ml	1 (9.1%)	2 (3.9%)	0.617
20 – 30 ml	2 (18.2%)	15 (29.4%)	
> 30 ml	8 (72.7%)	34 (66.7%)	
IPSS			
0 – 7	1 (9.1%)	10 (20%)	0.620
8 – 19	6 (54.5%)	21 (41%)	
20 – 35	4 (36.4%)	20 (39%)	
Q max			
< 10 ml/s	5 (46%)	29 (57%)	0.719
10 – 14 ml/s	3 (27%)	9 (18%)	
> 15 ml/s	3 (27%)	13 (25%)	

Notes. 1) p — calculated using the chi-square (χ^2) method + Yates correction;
2) * — mean

International prostate symptom score (IPSS). Based on the International Prostate Symptom Score (IPSS), each group had the same percentage for the moderate and severe categories, with 54.54% in the diabetic BPH group and 41.17% in the non-diabetic one. However, those results yield an insignificant difference ($p > 0.05$) (Table).

Q max value. Uroflowmetry test was conducted to evaluate the flow of urine on BPH patients. In this study, from the 11 BPH patients with T2DM, 3 patients have Q max of < 10 ml/s, 3 patients have Q max of 10 – 14 ml/s, and

3 patients have Q max > 15 ml/s. Moreover, of the 51 BPH patients without T2DM, 29 patients have Q max < 10 ml/s, 9 patients have Q max of 10 – 14 ml/s, and the remaining 13 patients have Q max > 15 ml/s. Nevertheless, there was no significant difference in the Q max score between BPH patients with and without T2DM ($p > 0.05$) (Table).

Discussion

BPH may lead to urinary retention and may be worsened by T2DM. In this study, diabetic and non-diabetic BPH patients were compared using three clinical parameters, namely prostate volume, IPSS, and Q max. This study found insignificant differences in prostate volume in both groups, indicating that T2DM does not increase prostate volume. Furthermore, these findings contradict previous research that revealed diabetic BPH patients have higher prostate volume than non-diabetic BPH patients ($p < 0.05$) [8, 9].

The inconsequential IPSS values between groups in this research were consistent with A. Otunctemur et al. (2015) which found that T2DM does not exacerbate LUTS symptoms in BPH patients [8]. Moreover, the Q max, an indicator to diagnose an enlarged prostate, showed no significant differences in both groups. It indicates that T2DM does not affect Q max in BPH patients [8, 10].

This study observed that T2DM has no notable effect on the prostate volume, IPSS, and Q max in BPH patients. However, the correlation between T2DM and BPH remains unclear. Moreover, other variables were not included, such as BMI, estrogen level, and serum glucose may also influence the results of this study [11].

Conclusion

No significant differences in prostate volume, IPSS (LUTS scale), and uroflowmetry were observed between BPH patients with and without T2DM. Further research is needed to analyze the correlation between diabetes with BPH and LUTS.

References | Список литературы

- Fadlol M. Prediksi volume prostat pada penderita pembesaran prostat jinak. *Indonesian J Surg.* 2005;33(4):139-145.
- Suryawisesa MB. Hubungan faktor geografis terhadap skor gejala prostat internasional (IPSS) pada komunitas suku Makassar usia lanjut tahun 1998. *Ropanasuri.* 1998;26(4):1-10.
- Roehrborn CG. Benign Prostatic Hyperplasia Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History of Prostatic Hyperplasia. In: Campbell-Walsh (ed.). *Urology.* 10th Ed. Philadelphia: Saunders; 2012.
- Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J.* 2012;27(4):269-273.

DOI: 10.5001/omj.2012.68

5. Abutaleb MH. Diabetes mellitus: an overview. *Pharm Pharmacol Int J*. 2016;4(5):406–411.
DOI: 10.15406/ppij.2016.04.00087
6. Stamatou K, Lardas M, Kostakos E, Koutsonasios V, Michail E. The impact of diabetes type 2 in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia: a review. *Adv Urol*. 2009;2009:818965.
DOI: 10.1155/2009/818965
7. Caretta N, Vigili de Kreutzenberg S, Valente U, Guarneri G, Pizzol D, Ferlin A, Avogaro A, Foresta C. Hypovitaminosis D is associated with lower urinary tract symptoms and benign prostate hyperplasia in type 2 diabetes. *Andrology*. 2015;3(6):1062–1067.
DOI: 10.1111/andr.12092
8. Otuncemur A, Besiroglu H, Dursun M, Ozcan L, Polat EC, Somay A, Ozbay N, Ozer K, Ozbek E. The comparison of GLUT-4 and nNOS expression in diabetic and non-diabetic patients with BPH/LUTS. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(6):899–904.
DOI: 10.1007/s11255-015-0964-6
9. Moudi E, Akbarzadeh-Pasha A. Comparative analysis of resected prostate weight in diabetic and non-diabetic benign prostatic hyperplasia Patients. *Caspian J Intern Med*. 2017;8(2):99–103.
DOI: 10.22088/cjim.8.2.99
10. Ozcan L, Besiroglu H, Dursun M, Polat EC, Otuncemur A, Ozbek E. Comparison of the clinical parameters of benign prostate hyperplasia in diabetic and non diabetic patients. *Arch Ital Urol Androl*. 2017;89(1):26–30.
DOI: 10.4081/aiua.2017.1.26
11. Nayak BS, Sinanan K, Sharma S, Shripat V, Sidat R, Siddiqui S, Sieunarine N, Sieunarine S. Investigating the link between benign prostatic hypertrophy, BMI and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 2:S627–S630.
DOI: 10.1016/j.dsx.2017.04.016

Information about the authors | Сведения об авторах

Arif Nur Hakim — Ph.D. | **Ариф Нур Хаким** — доктор философии
<https://orcid.org/0000-0003-2559-0513>; ariph_123@rocketmail.com

Soetojo Soetojo — Ph.D. | **Созтоджо Созтоджо** — доктор философии
<https://orcid.org/0000-0001-7109-5076>

Pudji Lestari — Ph.D. | **Пуджи Лестари** — доктор философии
<https://orcid.org/0000-0002-6363-1745>

UDC 612.467.1:612.627:612.33:579:618.2
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2024-12-5-12-23>



Composition and dynamics of bladder, vaginal and bowel microbiota during three trimesters in healthy pregnant women

© Yulia L. Naboka¹, Natalia V. Vorobyeva¹, Irina A. Gudima¹,
Tatiana G. Sinyavskaya², Ruslan S. Ismailov¹, Kurt G. Naber³, Mikhail I. Kogan¹

¹ Rostov State Medical University [Rostov-on-Don, Russian Federation]

² Rostov State University of Economics (RINH) [Rostov-on-Don, Russian Federation]

³ Technical University of Munich [Munich, Germany]

Abstract

Introduction. The microbiota dynamics of the core biotopes during pregnancy are hardly studied, although changes in these compartments have an important role in both the functioning of the female organism and foetal development.

Objective. To study the dynamics and interactions of changes in bladder, vaginal and bowel microbiota in healthy pregnant women over three trimesters (TRI-1, 2, 3).

Materials & Methods. Study design: a single-centre comparative observational longitudinal study. Thirty out of first-time 220 pregnant women were selected for screening at the antenatal clinic from 2021 to 2022. All pregnant women underwent sampling at T-1, 2, 3: mid-stream bladder urine samples, posterior vaginal swabs and faecal masses were collected for culture study. After a special pre-culture preparation, samples were examined on an expanded set of nutrient media (n = 13) using special cultivation (aerobic-anaerobic) conditions. Based on the research results, identification frequencies (IDFs), microbial load values (MLVs) and microbial co-occurrence coefficients between the different biotopes were estimated.

Results. Culture study revealed various bacteria in each biotope investigated during all TRIs. In the urine, aerobes and anaerobes were observed from TRI-1 to TRI-3 with different IDFs, but no taxa showed a stable IDFs. In the vagina, IDFs of bacteria were similar to urinary. The bowel microbiota was the most stable biotope remained almost unchanged during pregnancy. In the urine and vagina, mean MLVs of most aerobes and anaerobes did not change significantly throughout pregnancy. In the bowel, MLVs were consistently higher than in the urine and vaginal swabs. According to the co-occurrence analysis bladder-vagina and bladder-bowel biotopes showed significantly more interconnections between microorganisms in all TRIs.

Conclusion. The observed microbiota structure during all TRIs is associated with uncomplicated gestation. These results will be valuable for studying changes of microbiota in complicated pregnancies.

Keywords: pregnancy; vaginal microbiota; bladder microbiota; bowel microbiota

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 Committee of Rostov State Medical University (Protocol #15/20, certified on 08/10/2020).

Authors' contribution: Yu.L. Naboka — study design, supervision, project administration, data analysis, drafting the manuscript, scientific editing; N.V. Vorobyeva — study design, data acquisition and analysis, research methodology, drafting the manuscript; I.A. Gudima — data acquisition and analysis, research methodology; T.G. Sinyavskaya — data analysis, statistical data processing; R.S. Ismailov — data analysis, scientific editing, software support, data visualisation; K.G. Naber — data analysis, scientific editing, critical review; M.I. Kogan — study design, supervision, data analysis, drafting the manuscript, scientific editing, critical review.

✉ **Corresponding author:** Yulia L. Naboka; nagu22@mail.ru

Received: 08/05/2024. **Accepted:** 10/09/2024. **Published:** 10/26/2024.

For citation: Naboka Yu.L., Vorobyeva N.V., Gudima I.A., Sinyavskaya T.G., Ismailov R.S., Naber K.G., Kogan M.I. Composition and dynamics of bladder, vaginal and bowel microbiota during three trimesters in healthy pregnant women. *Urology Herald*. 2024;12(5):12-23. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-12-23.

Состав и динамика мочепузырной, влагалищной и кишечной микробиоты в трёх триместрах беременности у здоровых женщин

© Юлия Л. Набока¹, Наталья В. Воробьева¹, Ирина А. Гудима¹,
Татьяна Г. Синявская², Руслан С. Исмаилов¹, Курт Г. Набер³, Михаил И. Коган¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет [Ростов-на-Дону, Россия]² Ростовский государственный экономический университет (РИНХ) [Ростов-на-Дону, Россия]³ Технический университет Мюнхена [Мюнхен, Германия]

Аннотация

Введение. Динамика микробиоты основных биотопов во время беременности практически не изучена, хотя изменения в данных компартментах имеют важную роль как в функционировании женского организма, так и в развитии плода.

Цель исследования. Изучить динамику и взаимосвязь изменений микробиоты мочевого пузыря, влагалища и кишечника у здоровых беременных женщин в течение трёх триместров (Т-1, 2, 3).

Материалы и методы. Дизайн исследования: одноцентровое сравнительное наблюдательное лонгитюдное исследование. Тридцать из 220 первородящих женщин были отобраны для скрининга в женской консультации в период с 2021 по 2022 год. У всех беременных женщин были взяты пробы в Т-1, 2, 3 для культурального исследования: пробы мочи из мочевого пузыря (средняя порция), мазки из заднего свода влагалища и фекальные массы. После предкультуральной подготовки образцы исследовали на расширенном наборе питательных сред ($n = 13$) в специальных условиях культивирования (аэробно-анаэробных). По результатам исследований оценивали частоты идентификации (ЧИД), величины микробной нагрузки (ВМН) и коэффициенты взаимной сопряжённости (КВС) микроорганизмов между различными биотопами.

Результаты. Культуральное исследование выявило различные бактерии в каждом биотопе, исследованном во всех триместрах. В моче от Т1 до Т3 наблюдались аэробы и анаэробы с различными ЧИД, но ни один таксон не показал стабильного ЧИД. Во влагалище ЧИД бактерий были аналогичны в моче. Микробиота кишечника была наиболее стабильным биотопом, остававшимся практически неизменным в течение беременности. В моче и влагалище средние показатели ЧИД большинства аэробов и анаэробов не претерпели значительных изменений в течение беременности. В кишечнике ВМН были стабильно выше, чем в мазках из мочи и влагалища. По данным анализа КВС, биотопы мочевого пузыря — влагалище и мочевого пузыря — кишечник показали значительно большее количество взаимосвязей между микроорганизмами во всех Т.

Заключение. Наблюдаемая структура микробиоты в течение всех Т ассоциируется с неосложнённым течением беременности. Эти результаты являются значимыми для изучения изменений микробиоты при осложнённой беременности.

Ключевые слова: беременность; микробиота влагалища; микробиота мочевого пузыря; микробиота кишечника

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 заявление.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета (Протокол №15/20, заверен 08/10/2020).

Вклад авторов: Ю.Л. Набока — разработка дизайна исследования, научное руководство, администрирование проекта, анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование; Н.В. Воробьева — разработка дизайна исследования, методология исследования, сбор и анализ данных, написание текста рукописи; И.А. Гудима — сбор и анализ данных, методология исследования; Т.Г. Синявская — анализ данных, статистическая обработка данных; Р.С. Исмаилов — анализ данных, научное редактирование, программная поддержка, визуализация данных; К.Г. Набер — анализ данных, научное редактирование, критический обзор; М.И. Коган — разработка дизайна исследования, научное руководство, анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование, критический обзор.

✉ **Корреспондирующий автор:** Юлия Лазаревна Набока; vsizonov@mail.ru

Поступила в редакцию: 05.08.2024. **Принята к публикации:** 09.10.2024. **Опубликована:** 26.10.2024.

Для цитирования: Набока Ю.Л., Воробьева Н.В., Гудима И.А., Синявская Т.Г., Исмаилов Р.С., Набер К.Г., Коган М.И. Состав и динамика мочевого пузыря, влагалищной и кишечной микробиоты в трёх триместрах беременности у здоровых женщин. Вестник урологии. 2024;12(4):12-23. (In Eng.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-12-23.

Introduction

Pregnancy involves a series of metabolic changes in the female physiology, primarily in the hormonal and immune systems. Recent studies have identified important rearrangements in the bowel, vaginal, urinary, and oral microbiota and microbiome in pregnant women playing a definite role in pregnancy course and complications [1, 2].

There are plenty of microorganisms, i.e. bacteria, viruses, and fungi, that have an

impact on human host health. Undoubtedly, the maternal microbiota has a predominant influence on the formation, maturation, and development of microbial communities in foetal and neonatal organs and systems. From this perspective, it is essential to have an insight regarding the microbiota in key biotopes of healthy pregnant women (HPW) during first, second and third trimesters (TRI-1, TRI-2, TRI-3) [2, 3].

By now it is known, the TRI-1 bowel

microbiota resembles that of healthy non-pregnant women. However, evidence for changes in the bowel microbiota from TRI-1 up to delivery is limited [3] and strongly associated with individual heterogeneity [1, 3].

It has been determined that bowel microbiota shift during pregnancy aims to cover foetal energy and metabolic needs [1, 4]. Diet during TRI-1 and TRI-2 affects the bowel microbiota composition in the TRI-3 [5], and the formation of neonatal microbiota [6]. Several studies indicate that bowel microbiota shift is associated with an increased risk of gestational arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, early preeclampsia, and pregnancy loss [7 – 12].

It is well recognised how the vaginal microbiota changes throughout a female lifecycle and also related to their menstrual calendar [13]. But it is now also clear that vaginal dysbiosis in pregnancy increases the risk of adverse obstetric outcomes, including spontaneous preterm delivery [14 – 16]. In a healthy woman, the lactobacilli that dominate the vaginal discharge contribute to maintaining a low pH, which protects this biotope from bacterial and fungal infections [17]. In turn, altered proportions between lactobacilli and other aerobes/anaerobes in the vaginal microbiota of HPW can occur, increasing the risk of dysbiosis and elevating the risk of dysbiosis and premature delivery chance [18]. There are also changes in lactobacilli composition, so the most found *L. crispatus* in European women is replaced by *L. iners* [18], which is specifically associated with premature pregnancy loss [19, 20]. In HPW, some studies have shown that the TRI-3 vaginal microbiota is analogous to the pre-pregnancy microbiota, but significant changes occur in the vaginal microbiota after childbirth [21]. On contrary, several studies have refuted the resemblance of the vaginal microbiota during pregnancy with that of non-pregnant women, citing both the low taxa diversity and the absence or presence of unique bacteria [22, 23].

Five types of vaginal microbiome in asymptomatic non-pregnant North American women [24, 25], along with differences in the microbiome of white and black women and its ethnicity patterns during pregnancy have been established in several studies [26 – 30]. Simultaneously, there are very limited concurrent studies available on the vaginal

and bowel microbiota in pregnant women [31 – 33]. High interindividual variability and dynamic composition of microbial communities depending on gestational age in physique biotopes have been demonstrated [32]. Bowel lactobacilli decline sharply after TRI-1 while vaginal lactobacilli are stable throughout the three TRIs [33]. Regarding research on the bladder microbiota during an uncomplicated pregnancy in HPW, these studies are extremely valuable in assessing the so-called asymptomatic bacteriuria. Researchers consider it a high-risk factor for gestational pyelonephritis, maternal sepsis, and preterm labour [34, 35]. Therefore, screening for asymptomatic bacteriuria and its treatment during pregnancy is recommended [36 – 39]. But is it right way?

In the last decade, the belief that the urinary system is sterile has been challenged [40, 41]. The bladder urine microbiota in healthy women has been studied quite fully throughout their lives [42 – 46].

The bladder urine microbiota in HPW throughout all trimesters has also been studied, and a diverse range of urinary aerobes and anaerobes has been identified. However, no comprehensive study of the three biotopes (bladder, vagina, bowel) has been conducted in HPW to date.

Objective. To study the dynamics and interactions of changes in bladder, vaginal and bowel microbiota in healthy pregnant women over three trimesters (TRI-1, 2, 3).

Materials and methods

1. Ethical statement

The study was registered by the Ethics Committee of Rostov State Medical University (Protocol №15/20 dated 08/10/2020) [47]. Study design: a single-centre comparative observational longitudinal study.

2. Patient brief demographics

From 2021 to 2022, 30 HPW were sequentially included according to criteria planned (Table 1) in a single-center prospective cohort observational study out of 280 who applied to antenatal clinics for the diagnosis of pregnancy during the TRI-1. All participants have read and signed a voluntary informed consent.

Demographic data, sexual life patterns, urogenital symptoms were registered for all pregnant women.

Table 1. Criteria for selection of healthy pregnant women

Inclusion criteria	Exclusion criteria
• healthy pregnant women aged 20 – 35 years; • singleton primary pregnancy verified before 12 weeks; • absence of any comorbidities; • history of acute lower urinary tract infections (UTI) but no neurogenic lower urinary tract symptoms or infection signs within 3 months prior to pregnancy.	• pregnancy due to assisted reproductive technologies; • kidney and urinary tract anomalies and diseases; • vaginal dysbiosis; • use of antibiotics since conception; • history, and current presence of sexually transmitted infections; • HIV positive; • drug addiction & abuse; • smoking.

3. Diagnostic work-up

Pregnant women underwent obstetric examination at gestational ages of 8 – 12 weeks (TRI-1), 22 – 24 weeks (TRI-2) and 32 – 36 weeks (TRI-3). Midstream urine samples, posterior vaginal discharge and faecal masses were collected from all pregnant women for culture study at times under research.

All women completed their pregnancies at 37 to 38 weeks by term vaginal labour (22.0 – 73.3%) or C-section (8.0 – 26.7%) and delivered healthy neonates.

• Sampling

Midstream urine samples were collected by trained medical staff after appropriate hygienic procedure when pregnant women urinated independently. Urine was collected in a sterile disposable container (Sterile Uricol™ — “HiMedia Laboratories Pvt. Ltd.”, Mumbai, India).

Vaginal samples were collected using a disposable gynaecological mirror and pH was measured using pH strips (colpo-pH test). Vaginal discharge was collected using two sterile swabs with unique identification numbers. One swab was used to prepare a smear followed by Gram staining (Gram Stains-Kit — “HiMedia Laboratories Pvt. Ltd.”, Mumbai, India) to assess the vaginal microbiota according to the Nugent R.P. (1 – 10 scale) [48]. Other swabs with transport medium (Hiculture Transport Swabs w/Alternative Thioglycollate Medium — “HiMedia Laboratories Pvt. Ltd.”, Mumbai, India) were used for culture study.

Faecal samples were collected in a sterile container (Sterile Clinicol™ — “HiMedia Laboratories Pvt. Ltd.”, Mumbai, India) with a unique identification number.

• Culture study

Urine culture was performed by streaking to quantitatively count the grown colonies on suitable nutrient media [49]. Tampons with vaginal discharge were placed in a tube with 1.0 mL of 0.9% PBS and gently shaken. Further

serial dilutions were performed with transfer of 100 µl each into the next tubes with 0.9% PBS. By this way dilutions up to 10⁷ were obtained [33]. From each dilution, seeding (100 µl) were performed on appropriate nutrient media to count the quantity of microorganisms.

Faeces (1000 mg) were homogenised in 9.0 mL of pre-reduced PBS. Subsequently, nine-fold dilutions were performed, and each sample was cultured on the appropriate nutrient media to count the quantity of microorganisms [50].

In our study we used an advanced nutrient media set for the cultivation of aerobes and anaerobes: MacConkey Agar, HiCrome Klebsiella Selective Agar Base, HiCrome Candida Differential Agar, HiCrome Enterococci Agar, HiCrome Aureus Agar Base, Blood Agar Base, Streptococcus Selection Agar, Rogosa SL Agar, Bifidobacterium Agar, MRS Agar, Anaerobic Agar, Shaedler Agar, Bacteroides Bile Esculinum Agar (“HiMedia Laboratories Pvt. Ltd.”, Mumbai, India). The samples were cultivated under aerobic (24 – 48 h) and anaerobic (48 – 72 h) conditions using a AnaeroHiGas Pak (“HiMedia Laboratories Pvt. Ltd.”, Mumbai, India). Microorganisms were identified based on their morphological and haemolytic properties. Smears were prepared from colonies grown in culture medium and heat-fixed for Gram staining according to standard protocol using an oil-immersion microscope (magn. x 900, 10 – 15 FoV). Final identification of microorganisms was carried out according to their biochemical properties using entero-, staphylo-, and anaerotests (“Erba Lachema s.r.o.”, Brno, Czech Republic).

4. Statistics methods

The statistical software IBM SPSS Statistics 26.0 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA) was used to perform the calculations. The microbial identification frequency (IDF, %) and average microbial load values (MLV, CFU/mL) in the biotopes

of HPW were calculated. The mean values permitted the inclusion of low-frequency high levels of MLVs and were used for comparative characterisation rather than as a central measure of distribution. The Mann-Whitney U test was used to compare IDFs and MLVs. Relationships between microbes in different biotopes was investigated using Pearson's coefficient of reciprocal conjugation (co-occurrence coefficient). Standard statistical significance levels of 1% and 5% were used for hypothesis testing.

Results

In HPW, culture study during TRI-1, TRI-2, and TRI-3 revealed various aerobes and anaerobes in each biotope investigated. IDFs of selected bacteria throughout the three TRIs are shown in Figure 1 and Figure 2.

1. Evaluation of identification frequency

• Bladder urine microbiota

In bladder urine samples, aerobes and anaerobes were detected from TRI-1 to TRI-3 with different IDFs. However, multidirectional trends were found in the urine microbiota regarding IDFs. Thus, IDFs for CoNS, *Corynebacterium* spp., *E. faecium*, *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. decreased during TRI-2. In contrast, detection rates for *Klebsiella* spp., *Eubacterium* spp.,

Peptococcus spp., and *Veillonella* spp. were highest throughout TRI-2. Only two taxa (*E. faecalis*, *E. coli*) showed a decrease in IDFs from TRI-1 to TRI-3. Generally, *E. faecium*, *Lactobacillus* spp. (TRI-1 vs TRI-3, $p < 0.05$), *Propionibacterium* spp. (TRI-1 vs TRI-3, $p < 0.05$) and *Bifidobacterium* spp. had the highest urinary detection rates during TRI-3. Only *Klebsiella* spp. were eliminated from the urine during TRI-3.

• Vaginal microbiota

Vaginal bacteria detection frequency trends were similar to those for urine. Stable vaginal inhabitants of HPW throughout all TRIs were *Lactobacillus* spp. (100.0%), and *E. coli* isolated with markedly reduced frequency (10.0%). By TRI-3, five aerobes and three anaerobes demonstrated decreasing IDFs. In contrast, *S. aureus*, *Bifidobacterium* spp. and *Propionibacterium* spp. marked an increase in MLV (TRI-1 vs TRI-3, $p < 0.05$). *Klebsiella* spp. were eliminated from vaginal secretions during TRI-2 and TRI-3, and *Veillonella* spp. exceptionally during TRI-2.

• Bowel microbiota

Bowel microbiota showed to be the most stable biotope. Thus, *E. coli*, *Propionibacterium* spp. and CoNS remained essentially unchanged in their IDFs. *E. faecalis*, *E. faecium*, *Lactobacillus* spp. revealed the baseline high

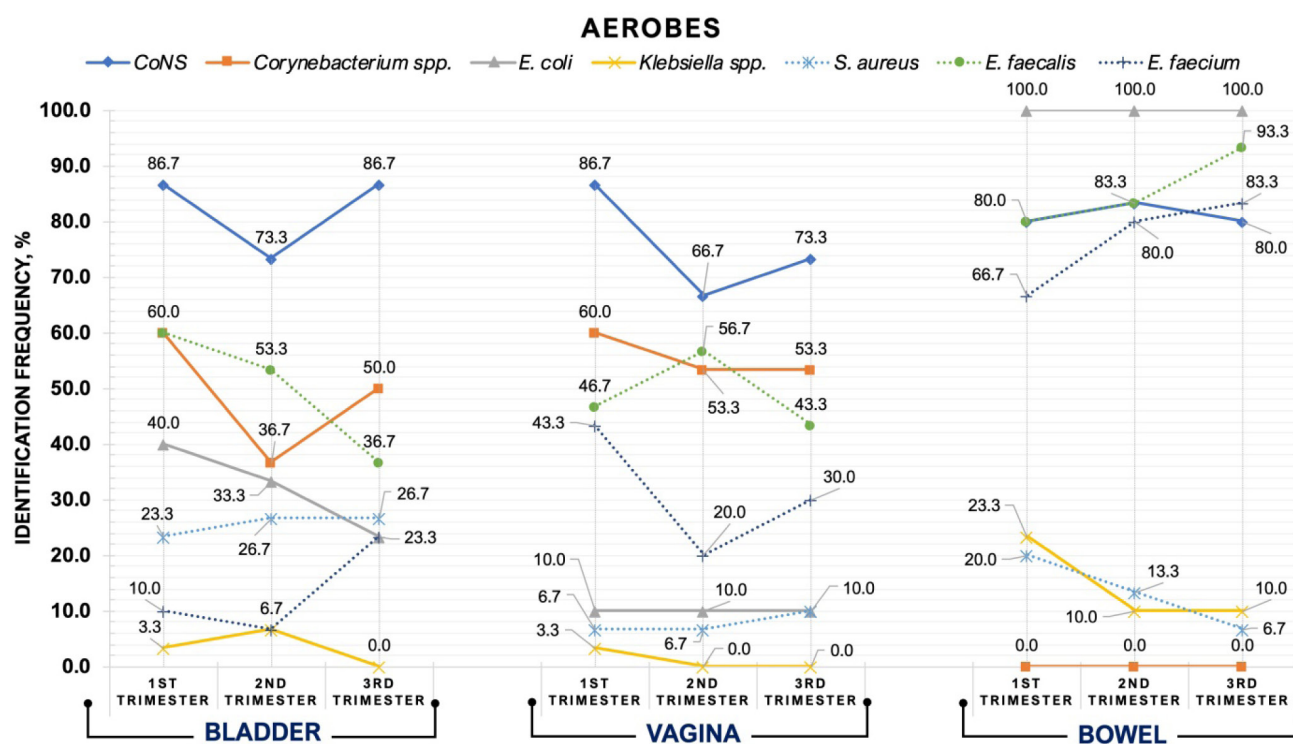


Figure 1. Identification frequency trends of aerobes in three biotopes during pregnancy

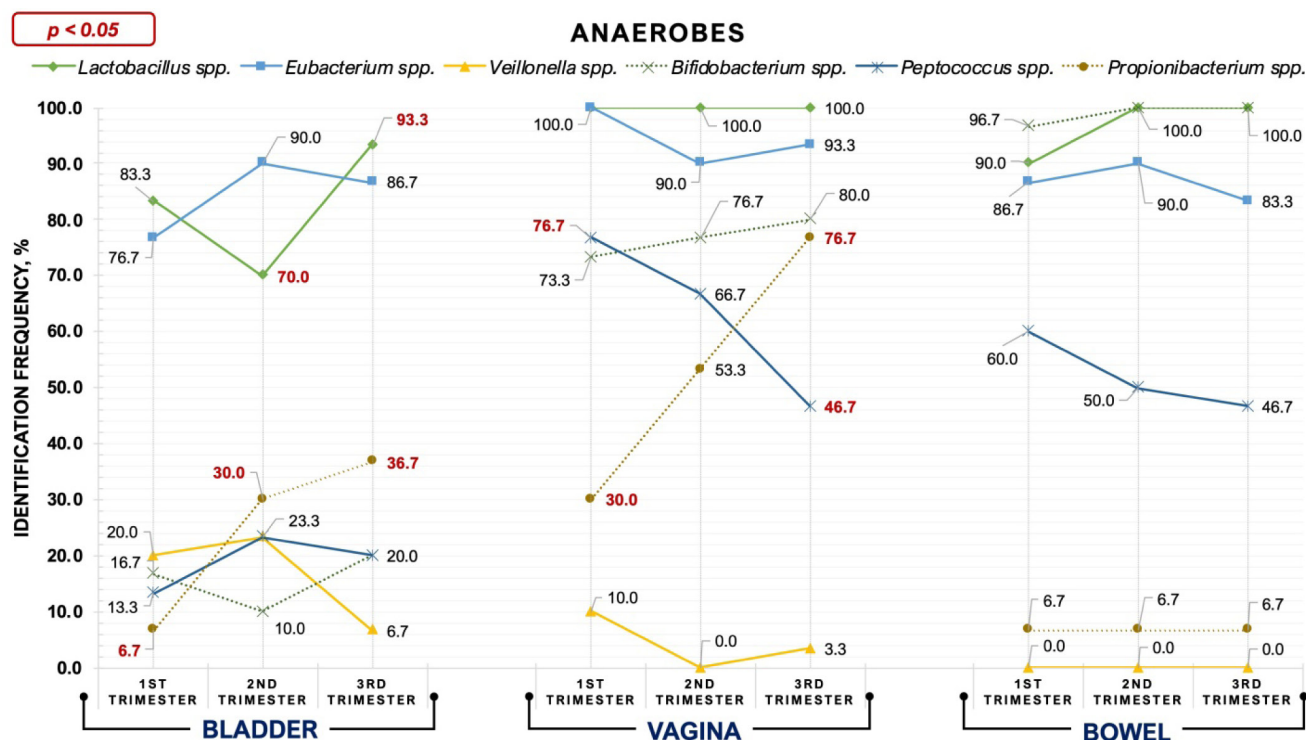


Figure 2. Identification frequency trends of anaerobes in three biotopes during pregnancy

IDFs during TRI-1 increased throughout TRI-3, but *Eubacterium* spp. and *Peptococcus* spp. revealed a decrease in IDFs. *Klebsiella* spp. and *S. aureus* also diminished towards the TRI-3. *Corynebacterium* spp. and *Veillonella* spp. were not detected in the bowel microbiota throughout pregnancy.

2. Evaluation of microbial load values

The average MLVs of bacteria in the studied biotopes are shown in Figure 3 and Figure 4.

• Bladder microbiota

During TRI-1, mean baseline MLVs for most bacteria were $< 10^3$ CFU/ml. Only *Klebsiella* spp., *Lactobacillus* spp. and *Eubacterium* spp. had mean bacteriuria levels of $10^{6.00}$, $10^{3.32}$ and $10^{3.52}$ CFU/ml respectively.

By TRI-3, mean MLV did not change significantly for most aerobes and anaerobes, only *E. faecium* (TRI-1 vs TRI-3, $p = 0.038$; TRI-2 vs TRI-3, $p = 0.038$), *Lactobacillus* spp. (TRI-2 vs TRI-3, $p = 0.040$) and *Propionibacterium* spp. (TRI-1 vs TRI-3, $p = 0.011$) showed a significant increase in bacteriuria. Among aerobes, only *Klebsiella* spp. was non-trend-specific, having a MLV of $10^{6.00}$ CFU/ml in the T1 that completely reduced through the TRI-2 to zero-level in TRI-3.

• Vaginal microbiota

Most vaginal aerobes showed that initial (TRI-1) MLVs slightly higher than urinary,

excluding *Klebsiella* spp. and *S. aureus*. Fluctuations in aerobic MLVs were insignificant during pregnancy. The differences in MLVs between TRI-1 and TRI-3 were significant only for *E. coli* (TRI-1 vs TRI-3, $p = 0.025$; TRI-1 vs TRI-3, $p = 0.025$).

In TRI-1, vaginal anaerobes showed MLV generally higher than urinary. The overall MLV of vaginal discharge throughout pregnancy was elevated compared to urinary. *Lactobacillus* spp. showed a significant MLV increase from TRI-1 to TRI-3 (TRI-1 vs TRI-3, $p < 0.001$; TRI-2 vs TRI-3, $p = 0.001$), and *Eubacterium* spp. demonstrated its decrease (TRI-1 vs TRI-3, $p = 0.011$).

• Bowel microbiota

Bowel microbiota was characterized by consistently high MLVs ($> 10^5$ CFU/ml), specified for *E. coli*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *Eubacterium* spp., *Bifidobacterium* spp. и *Propionibacterium* spp. However, it should be noted that deviations of MLV for faecal samples with aerobes and anaerobes were unreliable between TRIs.

3. Evaluation of biotope interactions

Indices of co-occurrence (contiguity) coefficient between taxa of the three biotopes based on verification frequency during TRIs are presented consecutively in Tables 2, 3, and 4.

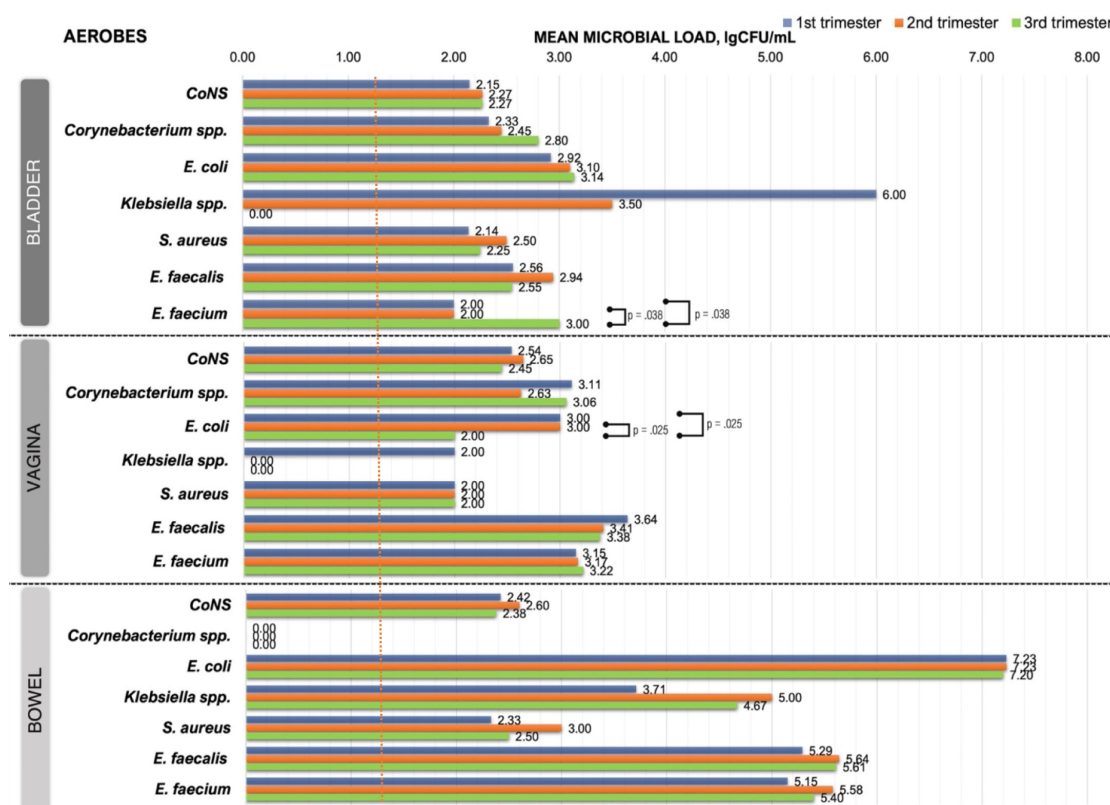


Figure 3. Microbial load dynamics of aerobes from three biotopes during pregnancy (red dotted line — detection limit, 0.00 — below detection limit)

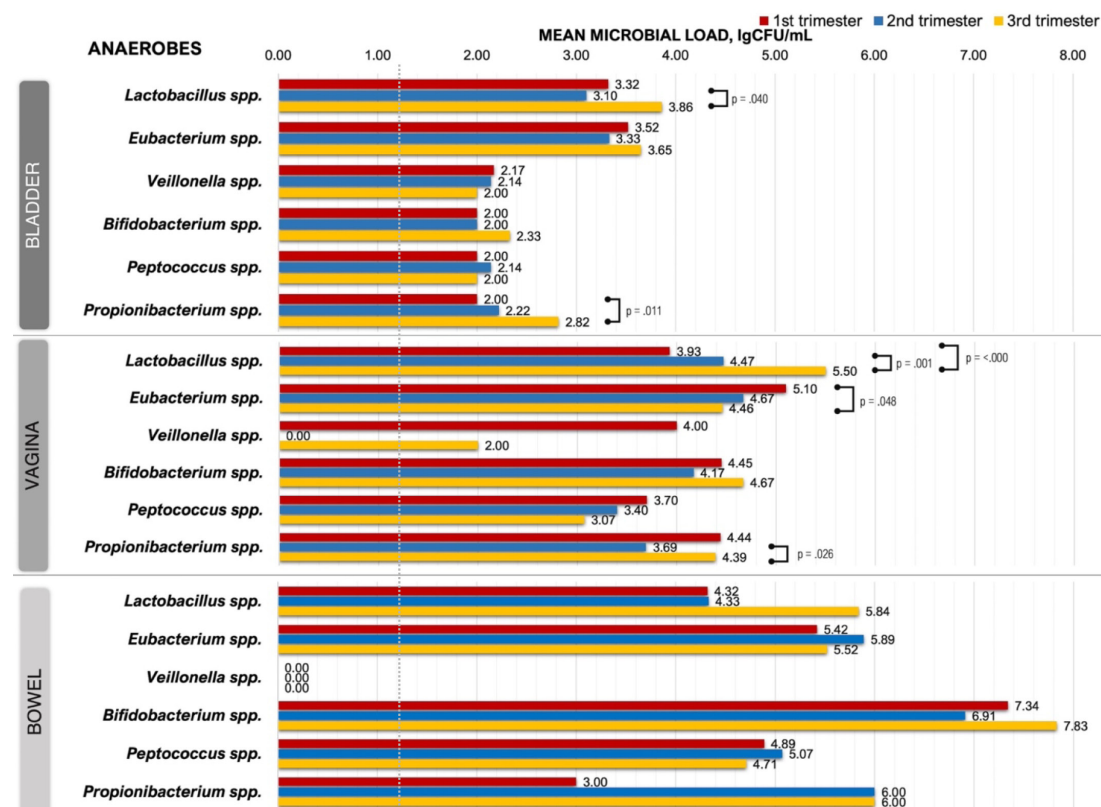


Figure 4. Microbial load dynamics of anaerobes from three biotopes during pregnancy (green dotted line — detection limit, 0.00 — below detection limit)

Table 2. Co-occurrence coefficients for identification frequencies between taxa of the three biotopes in first trimester

Microorganisms	Urine — Vagina		Urine — Bowel		Vagina — Bowel	
	COC*	P	COC*	P	COC*	P
<i>Corynebacterium spp.</i>	0.504	0.001**	—	—	—	—
CoNS	0.356	0.037***	0.426	0.01***	0.387	0.25
<i>S. haemolyticus</i>	0.431	0.488	0.147	0.414	0.378	0.025**
<i>S. saprophyticus</i>	0.659	< 0.001***	0.513	0.001***	0.563	< 0.001***
<i>S. lentus</i>	0.484	0.002***	0.545	< 0.001***	0.463	0.004***
<i>S. warneri</i>	0.63	< 0.001***	0.579	< 0.001***	0.523	0.001***
<i>S. epidermidis</i>	0.392	0.02**	0.522	0.001***	0.554	< 0.001***
<i>Enterococcus spp.</i>	0.537	< 0.001***	0.14	0.439	0.13	0.472
<i>E. faecalis</i>	0.531	0.001***	0.263	0.136	0.288	0.1

Note. CoNS — coagulase-negative staphylococci; *COC — co-occurrence coefficient; ** — differences are significant at 5% level; *** — at 1% level; "—" — coefficients are not calculated if values are constants

Table 3. Co-occurrence coefficients for identification frequencies between taxa of the three biotopes in second trimester

Microorganisms	Urine — Vagina		Urine — Bowel		Vagina — Bowel	
	COC*	P	COC*	P	COC*	P
CoNS	0.35	0.041**	0.596	< 0.001***	0.245	0.166
<i>S. haemolyticus</i>	0.311	0.043**	0.323	0.061	0.258	0.144
<i>S. saprophyticus</i>	0.336	0.051	0.533	0.001***	0.336	0.051
<i>S. lentus</i>	0.471	0.351	0.617	< 0.001***	0.563	< 0.001***
<i>S. warneri</i>	0.555	0.467	0.362	0.033**	0.251	0.156
<i>S. epidermidis</i>	0.542	0.584	0.442	0.007***	0.441	0.007***
<i>E. faecalis</i>	0.252	0.031**	0.119	0.513	0.149	0.41
<i>Eubacterium spp.</i>	0.111	0.042**	0.251	0.156	0.11	0.543
<i>Peptococcus spp.</i>	0.363	0.433	0.079	0.666	0.272	0.121
<i>Fusobacterium spp.</i>	0.707	< 0.001***	0.707	< 0.001***	0.707	< 0.001***

Note. CoNS — coagulase-negative staphylococci; *COC — co-occurrence coefficient; ** — differences are significant at 5% level; *** — at 1% level

Table 4. Co-occurrence coefficients for identification frequencies between taxa of the three biotopes in third trimester.

Microorganisms	Urine — Vagina		Urine — Bowel		Vagina — Bowel	
	COC*	P	COC*	P	COC*	P
<i>Corynebacterium spp.</i>	0.372	0.028**	0.183	0.309	0.195	0.277
<i>S. haemolyticus</i>	0.504	0.001***	0.471	0.003***	0.471	0.003***
<i>S. saprophyticus</i>	0.626	< 0.001***	0.336	0.051	0.071	0.696
<i>S. lentus</i>	0.15	0.935	0.607	< 0.001***	0.617	< 0.001***
<i>S. warneri</i>	0.383	0.087	0.513	0.001***	0.571	< 0.001***
<i>S. epidermidis</i>	0.289	0.099	0.36	0.035**	0.067	0.713
<i>Eubacterium spp.</i>	0.253	0.041**	0.523	0.001***	0.119	0.513
<i>Peptococcus spp.</i>	0.281	0.651	0.345	0.044**	0.193	0.282
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	—	—	—	—	0.707	< 0.001***

Note. CoNS — coagulase-negative staphylococci; *COC — co-occurrence coefficient; ** — differences are significant at 5% level; *** — at 1% level; «—» — coefficients are not calculated if values are constants

As observed in TRI-1, high-significant association strengths were found between microorganisms verified in biotopes.

In TRI-2, reduction of such high-significant

association strengths characterising the tightness of taxa interrelationships in biotopes was observed. In TRI-3, the probability of such associations becomes higher again.

Bladder and bowel biotopes were more strongly associated in all TRIs, but such associations between vaginal and bowel biotopes occurred less in TRI-2 and TRI-3. Notably, the sought co-occurrence coefficients were highly significant in all TRIs and were greatly marked for aerobes, specifically for CoNS cluster species. By contrast, the estimated coefficients for anaerobes between biotopes were observed only for certain taxa.

Discussion

Pregnancy is a period of profound changes in the female physique, both to adapt for the new conditions of functioning and to support and develop the fetus. The female microbiota plays a fundamental role in these processes, although insights into the structural and qualitative microbiota features of different physique sites of pregnant women are still clearly limited. This applies both to cross-biotope relationships and their impact on the course of healthy and complicated pregnancies. The vaginal microbiota has been studied better than other biotopes in non-pregnant and pregnant women [23, 24, 30]. Studies have shown greater stability of the vaginal microbiota during pregnancy than in the non-pregnant state [23] and the impact on its variation from gestational age [1]. In fact, it has been observed that pregnancy progression does not result in significant taxonomic changes in the vaginal microbiota [31].

The results of our analysis based on microbiota evaluation of exclusively HPW over three TRIs, reveal precisely reliable changes in detection frequencies of most taxa from TRI to TRI, while the IDF of only *Lactobacillus* spp. and *E. coli* remained stable. Furthermore, no significant changes were observed in the IDFs of vaginal aerobes and anaerobes during pregnancy. However, TRI-3 showed a remarkable increase in MLV for *Lactobacillus* spp., which was accompanied by a significant decrease in MLVs by *E. coli* and *Eubacterium* spp.

Previous studies of the bowel microbiota have revealed an increasing diversity of taxa from TRI-1 to TRI-3 [1]. Conversely, our study demonstrated just stability for taxa of this biotope both in IDFs and MLVs. But the variations of some microorganisms in the upward or downward trend by TRI-3 turned out to be insignificant. In the last 15 years, no

studies have investigated the bladder urine of pregnant women along with vaginal and bowel biotopes, although isolated studies on urine in pregnant women have certainly been conducted [34, 35].

None of the 25 urinary microorganisms studied showed stability in IDFs and MLVs. Trends for IDFs of urinary microbes from TRI-1 to TRI-3 were multidirectional. The greatest changes were seen in most bacteria during TRI-2. This was especially true for anaerobes. The average bacteriuria for most aerobes and anaerobes did not exceed 10³ CFU/ml. However, some anaerobes exhibited a significant increase in bacteriuria by TRI-3. Among the all aerobes, only *Klebsiella* spp. showed high bacteriuria values (10⁶ CFU/mL) in TRI-1 and no bacteriuria at all during TRI-3.

In bladder and vaginal microbiota, CoNS, *Corynebacterium* spp., *E. coli*, and *E. faecalis* were dominant aerobes, while *Lactobacillus* spp., *Eubacterium* spp. were dominant among the anaerobes. In addition, *Bifidobacterium* spp., *Propionibacterium* spp., and *Peptococcus* spp. were often found in vaginal discharge. In bowel microbiota, *E. coli* was a common microorganism, as are *E. faecalis* and *E. faecium*, and CoNS were also high-frequency prevalent in all TRIs. The dominant anaerobic bacteria in this biotope included *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., and *Eubacterium* spp.

Thus, we determined that CoNS and *Lactobacillus* spp. were the dominant in biotopes at all TRIs. Our data on the IDFs of *Lactobacillus* spp. in biotopes are not complementary to the results of other studies, especially regarding to the bowel *Lactobacillus* spp. [31, 32]. The differences may be related to the heterogeneity of the pregnant women cohort where premature births occurred, with the specific dietary and nutritional habits, use of progesterone treatments [52], as well as with the predominant use of sequencing techniques to identify bacteria in other studies, etc.

How can we explain that the same types of bacteria are found in three different biotopes of HPW? One possible explanation is that the bacteria were contaminated during the sampling process or during preparation for examination. However, it is more likely that we are dealing with distinct strains of the same bacteria that may be unidentical in different biotopes [32]. However, colonization can also

occur in the uterus, during passage through the genital tract and natural feeding. In addition, it has previously been shown that various *Lactobacillus* spp. are present in the vagina and bowel in diverse combinations and that their diversity depends on the TRI [33].

In this regard, it is important to understand the relationships between the various taxa defined in all biotopes. Our material shows that a reliable consistency exists, and it varies depending on the several co-occurrences from TRI to TRI. It has been established that the co-occurrence between the bladder-vaginal and bladder-bowel biotopes is more pronounced than the relationships of the MLVs in the vaginal-bowel biotopes. Also, the links between aerobes are higher than those between anaerobic ones.

Our results enhance existing knowledge regarding the composition of the microbiota in three biotopes and demonstrate the dynamics and interrelated behaviour of the bladder, vaginal and bowel microbiota throughout pregnancy in first-time HPW. Biotopes are characterised by a stable dominance of certain aerobes and anaerobes. Furthermore, some of these taxa are marked by an unchanged IDs in given biotopes.

Limitations. The strength of our work lies in the first-present study of the bladder microbiota jointly with the vaginal and

bowel microbiota. However, we observe the limitations of our study being the small cohort of HPW, the insufficient breadth of species composition identification inherent in an extended culture-based study compared to gene sequencing approach.

Conclusion

The microbiota of the pregnant woman is essential for her health and foetal well-being. It is likely that our discovered microbiota composition at gestational ages observes a crucial role in its straightforward course. It is natural to assume that variations in microbiota composition from the studied one may be involved in the development of several pregnancy complications. Extended culture allows the detection and observation of these changes in microbial composition without resorting to the complex expensive investigative techniques available in all antenatal clinics worldwide. In this regard, it is essential to pay special attention to the evaluation of the urinary microbiome to prevent acute kidney and urinary tract infections. Consequently, it will be crucial in the future to determine which abnormalities in the microbial composition of the urinary tract convey a potential risk of pregnancy-related complications, such as acute pyelonephritis.

References | Список литературы

1. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, Gonzalez A, Werner JJ, Angenent LT, Knight R, Bäckhed F, Isolauri E, Salminen S, Ley RE. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470-480. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008
2. Di Simone N, Santamaria Ortiz A, Specchia M, Tersigni C, Villa P, Gasbarrini A, Scambia G, D'Ippolito S. Recent Insights on the Maternal Microbiota: Impact on Pregnancy Outcomes. *Front Immunol*. 2020;11:528202. DOI: 10.3389/fimmu.2020.528202
3. Yang H, Guo R, Li S, Liang F, Tian C, Zhao X, Long Y, Liu F, Jiang M, Zhang Y, Ma J, Peng M, Zhang S, Ye W, Gan Q, Zeng F, Mao S, Liang Q, Ma X, Han M, Gao F, Yang R, Zhang C, Xiao L, Qin J, Li S, Zhu C. Systematic analysis of gut microbiota in pregnant women and its correlations with individual heterogeneity. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2020;6(1):32. DOI: 10.1038/s41522-020-00142-y
4. Liang X, Wang R, Luo H, Liao Y, Chen X, Xiao X, Li L. The interplay between the gut microbiota and metabolism during the third trimester of pregnancy. *Front Microbiol*. 2022;13:1059227. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1059227
5. Haddad EN, Nel NH, Petrick LM, Kerver JM, Comstock SS. Associations between the Gut Microbiota, Urinary Metabolites, and Diet in Women during the Third Trimester of Pregnancy. *Curr Dev Nutr*. 2022;7(4):100025. DOI: 10.1016/j.cdnut.2022.100025
6. García-Mantrana I, Selma-Royo M, González S, Parra-Llorca A, Martínez-Costa C, Collado MC. Distinct maternal microbiota clusters are associated with diet during pregnancy: impact on neonatal microbiota and infant growth during the first 18 months of life. *Gut Microbes*. 2020;11(4):962-978. DOI: 10.1080/19490976.2020.1730294
7. Wang J, Zheng J, Shi W, Du N, Xu X, Zhang Y, Ji P, Zhang F, Jia Z, Wang Y, Zheng Z, Zhang H, Zhao F. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut*. 2018;67(9):1614-1625. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-315988
8. Zheng W, Xu Q, Huang W, Yan Q, Chen Y, Zhang L, Tian Z, Liu T, Yuan X, Liu C, Luo J, Guo C, Song W, Zhang L, Liang X, Qin H, Li G. Gestational Diabetes Mellitus Is Associated with Reduced Dynamics of Gut Microbiota during the First Half of Pregnancy. *mSystems*. 2020;5(2):e00109-20. DOI: 10.1128/mSystems.00109-20
9. Ma S, You Y, Huang L, Long S, Zhang J, Guo C, Zhang N, Wu X, Xiao Y, Tan H. Alterations in Gut Microbiota of Gestational Diabetes Patients During the First Trimester of Pregnancy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:58. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00058
10. Lv LJ, Li SH, Li SC, Zhong ZC, Duan HL, Tian C, Li H, He W, Chen MC, He TW, Wang YN, Zhou X, Yao L, Yin AH. Early-Onset Preeclampsia Is Associated With Gut Microbial Alterations in Antepartum and Postpartum

- Women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:224.
DOI: 10.3389/fcimb.2019.00224
11. Tersigni C, D'Ippolito S, Di Nicuolo F, Marana R, Valenza V, Masciullo V, Scaldaferrri F, Malataccia F, de Waure C, Gasbarrini A, Scambia G, Di Simone N. Correction to: Recurrent pregnancy loss is associated to leaky gut: a novel pathogenic model of endometrium inflammation? *J Transl Med.* 2019;17(1):83. Erratum for: *J Transl Med.* 2018;16(1):102. DOI: 10.1186/s12967-019-1823-5.
12. D'Ippolito S, Tersigni C, Marana R, Di Nicuolo F, Gaglione R, Rossi ED, Castellani R, Scambia G, Di Simone N. Inflammosome in the human endometrium: further step in the evaluation of the "maternal side". *Fertil Steril.* 2016;105(1):111-8.e1-4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.027
13. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-4687. DOI: 10.1073/pnas.1002611107
14. Anahtar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, Kwon DS. Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. *Cell Host Microbe.* 2018;23(2):159-168. DOI: 10.1016/j.chom.2018.01.013
15. Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, Fung E, Rand L, Johnson B, Vo KC, Caughey AB, Hilton JF, Davis RW, Giudice LC. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod Sci.* 2014;21(1):32-40. DOI: 10.1177/1933719113488838
16. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI, Huang B, Arond TJ, Edupuganti L, Glascock AL, Xu J, Jimenez NR, Vivadelli SC, Fong SS, Sheth NU, Jean S, Lee V, Bokhari YA, Lara AM, Mistry SD, Duckworth RA 3rd, Bradley SP, Koparde VN, Orenda XV, Milton SH, Rozycki SK, Matveyev AV, Wright ML, Huzurbazar SV, Jackson EM, Smirnova E, Korlach J, Tsai YC, Dickinson MR, Brooks JL, Drake JJ, Chaffin DO, Sexton AL, Gravett MG, Rubens CE, Wijesooriya NR, Hendricks-Muñoz KD, Jefferson KK, Strauss JF 3rd, Buck GA. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med.* 2019;25(6):1012-1021. DOI: 10.1038/s41591-019-0450-2
17. Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol.* 2015;6:81. DOI: 10.3389/fphys.2015.00081
18. Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, Sheth NU, Girerd PH, Edwards DJ, Strauss JF, The Vaginal Microbiome Consortium, Jefferson KK, Buck GA. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology (Reading).* 2014;160(Pt 10):2272-2282. DOI: 10.1099/mic.0.081034-0
19. Abdelmaksoud AA, Koparde VN, Sheth NU, Serrano MG, Glascock AL, Fettweis JM, Strauss JF, Buck GA, Jefferson KK. Comparison of Lactobacillus crispatus isolates from Lactobacillus-dominated vaginal microbiomes with isolates from microbiomes containing bacterial vaginosis-associated bacteria. *Microbiology (Reading).* 2016;162(3):466-475. DOI: 10.1099/mic.0.000238
20. Stout MJ, Zhou Y, Wylie KM, Tarr PI, Macones GA, Tuuli MG. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):356.e1-356.e18. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.05.030
21. Hu F, Sun X, Su Y, Huang M. The Dynamic Changes in the Composition and Diversity of Vaginal Microbiota in Women of Different Pregnancy Periods. *Microorganisms.* 2023;11(11):2686. DOI: 10.3390/microorganisms11112686
22. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta TA, Coarfa C, Raza S, Rosenbaum S, Van den Veyver I, Milosavljevic A, Gevers D, Huttenhower C, Petrosino J, Versalovic J. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One.* 2012;7(6):e36466. DOI: 10.1371/journal.pone.0036466
23. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L, Galuppi M, Lamont RF, Chaemsaitong P, Miranda J, Chaiworapongsa T, Ravel J. Correction: The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome.* 2014;2(1):10. Erratum for: *Microbiome.* 2014;2(1):4. DOI: 10.1186/2049-2618-2-10
24. MacIntyre DA, Chandiramani M, Lee YS, Kindinger L, Smith A, Angelopoulos N, Lehne B, Arulkumaran S, Brown R, Teoh TG, Holmes E, Nicholson JK, Marchesi JR, Bennett PR. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep.* 2015;5:8988. DOI: 10.1038/srep08988
25. Yeruva T, Rajkumar H, Donugama V. Vaginal lactobacilli profile in pregnant women with normal & abnormal vaginal flora. *Indian J Med Res.* 2017;146(4):534-540. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_774_16
26. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, Bokulich NA, Song SJ, Hoashi M, Rivera-Vinas JI, Mendez K, Knight R, Clemente JC. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med.* 2016;22(3):250-253. DOI: 10.1038/nm.4039
27. Verma J, Bag S, Saha B, Kumar P, Ghosh TS, Dayal M, Senapati T, Mehra S, Dey P, Desigamani A, Kumar D, Rana P, Kumar B, Maiti TK, Sharma NC, Bhadra RK, Mutreja A, Nair GB, Ramamurthy T, Das B. Genomic plasticity associated with antimicrobial resistance in *Vibrio cholerae*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(13):6226-6231. DOI: 10.1073/pnas.1900141116
28. Zimin AV, Marçais G, Puiu D, Roberts M, Salzberg SL, Yorke JA. The MaSuRCA genome assembler. *Bioinformatics.* 2013;29(21):2669-2677. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt476
29. Naser SM, Dawyndt P, Hoste B, Gevers D, Vandemeulebroecke K, Cleenwerck I, Vancanneyt M, Swings J. Identification of lactobacilli by pheS and rpoA gene sequence analyses. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2007;57(Pt 12):2777-2789. DOI: 10.1099/ijs.0.64711-0
30. Mehta O, Ghosh TS, Kothidar A, Gowtham MR, Mitra R, Kshetrapal P, Wadhwa N, Thiruvengadam R; GARBH-Ini study group; Nair GB, Bhatnagar S, Das B. Vaginal Microbiome of Pregnant Indian Women: Insights into the Genome of Dominant Lactobacillus Species. *Microb Ecol.* 2020;80(2):487-499. DOI: 10.1007/s00248-020-01501-0
31. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, Sun CL, Goltsman DS, Wong RJ, Shaw G, Stevenson DK, Holmes SP, Relman DA. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(35):11060-11065. DOI: 10.1073/pnas.1502875112
32. Goltsman DSA, Sun CL, Proctor DM, DiGiulio DB, Robaczewska A, Thomas BC, Shaw GM, Stevenson DK, Holmes SP, Banfield JF, Relman DA. Metagenomic analysis with strain-level resolution reveals fine-scale variation in the human pregnancy microbiome. *Genome Res.* 2018;28(10):1467-1480. DOI: 10.1101/gr.236000.118
33. Dobrut A, Gosiewski T, Pabian W, Bodaszewska-Lubas M, Ochonska D, Bulanda M, Brzychczy-Wloch M. The dynamics of vaginal and rectal Lactobacillus spp. flora in subsequent trimesters of pregnancy in healthy Polish women, assessed using the Sanger sequencing method. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):350. DOI: 10.1186/s12884-018-1987-7
34. Jacobs KM, Thomas-White KJ, Hilt EE, Wolfe AJ, Waters TP. Microorganisms Identified in the Maternal Bladder: Discovery of the Maternal Bladder Microbiota. *AJP Rep.* 2017;7(3):e188-e196. DOI: 10.1055/s-0037-1606860
35. Ollberding NJ, Völgyi E, Macaluso M, Kumar R, Morrow C, Tylavsky FA,

- Piyathilake CJ. Urinary Microbiota Associated with Preterm Birth: Results from the Conditions Affecting Neurocognitive Development and Learning in Early Childhood (CANDLE) Study. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162302. DOI: 10.1371/journal.pone.0162302
36. Abbai NS, Reddy T, Ramjee G. Prevalent bacterial vaginosis infection – a risk factor for incident sexually transmitted infections in women in Durban, South Africa. *Int J STD AIDS*. 2016;27(14):1283-1288. DOI: 10.1177/0956462415616038
37. Abd El Aziz MA, Sharifipour F, Abedi P, Jahanfar S, Judge HM. Secnidazole for treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):121. DOI: 10.1186/s12905-019-0822-2
38. Aghaizu A, Reid F, Kerry S, Hay PE, Mallinson H, Jensen JS, Kerry S, Kerry S, Oakeshott P. Frequency and risk factors for incident and re-detected Chlamydia trachomatis infection in sexually active, young, multi-ethnic women: a community based cohort study. *Sex Transm Infect*. 2014;90(7):524-528. DOI: 10.1136/sextrans-2014-051607
39. Ahmed A, Earl J, Retchless A, Hillier SL, Rabe LK, Cherpes TL, Powell E, Janto B, Eutsey R, Hiller NL, Boissy R, Dahlgren ME, Hall BG, Costerton JW, Post JC, Hu FZ, Ehrlich GD. Comparative genomic analyses of 17 clinical isolates of Gardnerella vaginalis provide evidence of multiple genetically isolated clades consistent with subspeciation into genovars. *J Bacteriol*. 2012;194(15):3922-3937. DOI: 10.1128/JB.00056-12
40. Ahrens P, Andersen LO, Lilje B, Johannesen TB, Dahl EG, Baig S, Jensen JS, Falk L. Changes in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis and bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236036. DOI: 10.1371/journal.pone.0236036
41. Algburi A, Volski A, Chikindas ML. Natural antimicrobials subtilisin and lauramide arginine ethyl ester synergize with conventional antibiotics clindamycin and metronidazole against biofilms of Gardnerella vaginalis but not against biofilms of healthy vaginal lactobacilli. *Pathog Dis*. 2015;73(5):ftv018. DOI: 10.1093/femspd/ftv018
42. Набока Ю.Л., Гудима И.А., Коган М.И., Черницкая М.Л. Микробный спектр мочи молодых здоровых женщин. *Урология*. 2010;(5):7-10. Naboka Yu.L., Gudima I.A., Kogan M.I., Chernitskaya M.L. Bacterial spectrum of the urine in young healthy women. *Urologiya*. 2010;(5):7-10. (In Russian) eLIBRARY ID: 15242297; EDN: MVOFTX
43. Kogan MI, Naboka YL, Ibishev KS, Gudima IA, Naber KG. Human urine is not sterile — shift of paradigm. *Urol Int*. 2015;94(4):445-452. DOI: 10.1159/000369631
44. Wolfe AJ, Brubaker L. “Sterile Urine” and the Presence of Bacteria. *Eur Urol*. 2015;68(2):173-174. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.041
45. Wolfe AJ, Toh E, Shibata N, Rong R, Kenton K, Fitzgerald M, Mueller ER, Schreckenberger P, Dong Q, Nelson DE, Brubaker L. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol*. 2012;50(4):1376-1383. DOI: 10.1128/JCM.05852-11
46. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1883-1891. DOI: 10.1056/NEJMoa1302186
47. Коган М.И., Набока Ю.Л., Гудима И.А., Воробьева Н.В. Асимптоматическая бактериурия у беременных — нормальное состояние мочи здоровой женщины. *Урология*. 2022;(6):5-8 Kogan M.I., Naboka Y.L., Gudima I.A., Vorob'eva N.V. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women — the normal condition of healthy women urine. *Urologiya*. 2022;(6):5-8. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2022.6.5-8
48. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991;29(2):297-301. DOI: 10.1128/jcm.29.2.297-301.1991
49. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, Brubaker L, Gai X, Wolfe AJ, Schreckenberger PC. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol*. 2014;52(3):871-876. DOI: 10.1128/JCM.02876-13
50. Guadamuro L, Dohrmann AB, Tebbe CC, Mayo B, Delgado S. Bacterial communities and metabolic activity of faecal cultures from equol producer and non-producer menopausal women under treatment with soy isoflavones. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):93. DOI: 10.1186/s12866-017-1001-y
51. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Bieda J, Chaemsaitong P, Miranda J, Chaiworapongsa T, Ravel J. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome*. 2014;2:18. DOI: 10.1186/2049-2618-2-18
52. Callahan BJ, DiGiulio DB, Goltsman DSA, Sun CL, Costello EK, Jegannathan P, Biggio JR, Wong RJ, Druzin ML, Shaw GM, Stevenson DK, Holmes SP, Relman DA. Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of US women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(37):9966-9971. DOI: 10.1073/pnas.1705899114

Information about the authors | Сведения об авторах

Yulia L. Naboka — Dr.Sc.(Med), Full Prof. | **Юлия Лазаревна Набока** — д-р мед. наук, профессор

<https://orcid.org/0000-0002-4808-7024>; naboka_yul@rostgmu.ru

Natalia V. Vorobyeva | **Наталья В. Воробьева**

<https://orcid.org/0000-0003-0995-7848>; nagu22@mail.ru

Irina A. Gudima — Dr.Sc.(Med), Assoc. Prof. (Docent) | **Ирина Александровна Гудима** — д-р мед. наук, доцент

<https://orcid.org/0000-0003-2986-3099>; Nensi71@mail.ru

Tatiana G. Sinyavskaya — Cand.Sc. (Econ), Assoc.Prof. (Docent) | **Татьяна Геннадьевна Синявская** — канд. экон. наук, доцент

<https://orcid.org/0000-0002-4120-9180>; sin-ta@yandex.ru

Ruslan S. Ismailov — Cand.Sc.(Med) | **Руслан Самедович Исмаилов** — канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0003-1958-9858>; dr.ruslan.ismailov@gmail.com

Kurt G. Naber — M.D., Ph.D., Assoc. Prof. of Urology | **Курт Георг Набер** — доктор медицины, доктор философии, доцент

<https://orcid.org/0000-0003-1304-5403>; kurt@nabers.de

Mikhail I. Kogan — Dr.Sc.(Med), Full Prof., Honored Scientist 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



Острый обструктивный пиелонефрит: прогнозирование регрессии воспалительной реакции

Ибрагим Э. Мамаев^{1,2}, Гаджимурад Ш. Сайпулаев², Кирилл А. Доломанов²,
Алина И. Толмачева¹, Сергей В. Котов¹

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

² Городская клиническая больница им. В. М. Буянова [Москва, Россия]

Аннотация

Введение. Возможность прогнозировать сроки купирования воспаления при обструктивном пиелонефрите на основании рутинных лабораторных показателей имеет большое значение для планирования следующего этапа лечения — устранения причины обструкции.

Цель исследования. Оценить динамику и прогностическую ценность маркеров системной воспалительной реакции при лечении острого обструктивного пиелонефрита (ООП)

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование динамики воспалительных маркеров у пациентов с ООП. В исследование включены 113 пациентов с ООП, 43 из них была выполнена пункционная нефростомия и 70 — установка мочеточникового стента. Оценены уровни лейкоцитоза, СРБ, креатинина в день госпитализации и на 3-и и 7-е сутки после дренирования, длительность лихорадки, а также факторы риска длительной регрессии лейкоцитоза.

Результаты. На 3-и сутки от начала лечения средний уровень лейкоцитов составил $10,5 (\pm 2,46) \cdot 10^9$, а доля тех, у кого он нормализовался, превысила две трети — 68,1%. На 7-е сутки — $7,9 (\pm 3,12) \cdot 10^9$ и 75,2% соответственно. Средний уровень СРБ на 3-и сутки — $14,2 (\pm 63,95)$ мг/л, а доля имевших снижение до целевых значений — 32,7%. На 7-е сутки — $13,1 (\pm 49,7)$ мг/л и 56,6% соответственно. К 7-м суткам терапии лихорадка купировалась у 98% пациентов. Среди факторов, способных оказать влияние на длительное персистирование лейкоцитоза, статистически значимым ($p < 0,05$) оказался сахарный диабет.

Заключение. Исходя из величины стандартного отклонения маркеров воспаления в ходе лечения, лейкоцитоз может оцениваться как более специфичный маркер регрессии воспаления, чем СРБ. На 7-е сутки терапии три четверти пациентов демонстрируют лабораторные и клинические критерии купирования воспалительного процесса. Наличие у пациента сахарного диабета статистически значимо удлинняет регрессию воспалительной реакции при ООП.

Ключевые слова: обструктивный пиелонефрит; лейкоцитоз; С-реактивный белок; регрессия воспалительной реакции

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. В.М. Буянова ДЗМ» (Протокол №122/2 от 27 января 2022 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: И.Э. Мамаев — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание рукописи; Г.Ш. Сайпулаев, А.И. Толмачева — сбор данных, анализ данных; К.А. Доломанов — сбор данных; С.В. Котов — научное руководство.

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

Поступила в редакцию: 04.02.2024. **Принята к публикации:** 10.09.2024. **Опубликована:** 26.10.2024.

Для цитирования: Мамаев И.Э., Сайпулаев Г.Ш., Доломанов К.А., Толмачева А.И., Котов С.В. Обструктивный пиелонефрит: прогнозирование регрессии воспалительной реакции. *Вестник урологии*. 2024;12(5):24-32. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-24-32.

Acute obstructive pyelonephritis: prognosis of inflammatory response regression

Ibragim E. Mamaev^{1,2}, Gadzhimurad Sh. Saypulaev², Kirill A. Dolomanov²,
Alina I. Tolmacheva², Sergey. V. Kotov¹

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

² Buyanov Moscow City Hospital [Moscow, Russian Federation]

Abstract

Introduction. Predicting the timing of inflammation control in acute obstructive pyelonephritis based on routine laboratory values is of great importance. This is essential for planning the next stage of management to eliminate the cause of obstruction.

Objective. To evaluate the dynamics and prognostic value of systemic inflammatory response markers in the management of acute obstructive pyelonephritis (AOP).

Materials & methods. We performed a prospective study of the dynamics of inflammatory markers in patients with AOP. The study included 113 patients with AOP. Nephrostomy tube was installed in 43 and ureteral stent in 70. Following parameters were assessed: leukocytosis, CRP, creatinine on the days 1-3-7 after drainage, duration of fever. The risk factors for long-term regression of leukocytosis were also investigated.

Results. On post-op day 3, the average leukocytosis was $10.5 (\pm 2.46) \cdot 10^9$, and 68.1% of patients are returned to normal leukocyte level, and on post-op day 7 — $7.9 (\pm 3.12) \cdot 10^9$ and 75.2%, respectively. On post-op day 3, the average CRP level was $14.2 (\pm 63.95)$ mg/l, and 32.7% of patients had decrease to target values, on post-op day 7 — $13.1 (\pm 49.7)$ mg/l and 56.6%, respectively. On post-op day 6, fever resolved in 98% of patients. Diabetes mellitus was the only statistically significant factor that can influence the long persistence of leukocytosis ($p < 0.05$).

Conclusion. Leukocytosis showed higher specificity as a marker of inflammatory regression than CRP for AOP treatment. On post-op day 7, 75% of patients demonstrated laboratory and clinical signs for the inflammatory process relief. The presence of diabetes mellitus significantly prolongs the regression of the inflammatory response.

Keywords: acute obstructive pyelonephritis; leukocytosis; C-reactive protein (CRP); inflammation subsidence

Financing. The study has no sponsorship. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Ethical statement.** The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study approved by the Ethics Committee of Buyanov Moscow City Hospital (Protocol №122/2 dated January 27, 2022). **Informed consent.** All signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

Authors' contribution: I.E. Mamaev — study concept, study design development, data analysis, drafting the manuscript; G.Sh. Saypulaev, A.I. Tolmacheva — data acquisition, data analysis; K.A. Dolomanov — data acquisition; S.V. Kotov — supervision.

✉ **Corresponding author:** Ibragim E. Mamaev; dr.mamaev@mail.ru

Received: 02/04/2024. **Accepted:** 09/10/2024. **Published:** 10/26/2024.

For citation: Mamaev I.E., Saypulaev G.Sh., Dolomanov K.A., Tolmacheva A.I., Kotov S.V. Acute obstructive pyelonephritis: prognosis of inflammatory response regression. *Urology Herald*. 2024;12(5):24-32. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-24-32.

Введение

Обструкция верхних мочевых путей конкрементом нередко ведёт к развитию острого обструктивного пиелонефрита. Последний, в свою очередь, подразумевает необходимость госпитализации, а также возможное развитие осложнений, наиболее грозным из которых является сепсис [1, 2]. Вероятность летального исхода при сепсисе на фоне обструктивного пиелонефрита составляет 2% [3]. Базовыми компонентами лечения этой категории пациентов являются антибактериальная терапия и срочное дренирование верхних мочевых путей стентом или нефростомическим дренажем [4]. Однозначных рекомендаций в отношении того, какой вариант дренирования предпочесть на сегодняшний день, нет, и рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) оставляют выбор варианта декомпрессии за врачом [5]. Длительность дренирования, равно как и длительность антибактериальной терапии, также чётко не определена. Очевидно, что в каждом конкретном случае решение о сроке опе-

рации, позволяющей избавить пациента от камня и, соответственно, от дренажа, будет отличаться. И если предикторы тяжести течения обструктивного пиелонефрита, такие как иммуносупрессивные состояния, тромбоцитопения, нарушение почечной функции, описаны [6, 7], то о динамике течения процесса в зависимости от исходной выраженности воспалительной реакции, наиболее распространённых сопутствующих заболеваний, пола и возраста сведений немного.

Цель исследования: оценить динамику и прогностическую ценность используемых в рутинной практике маркеров системной воспалительной реакции при лечении острого обструктивного пиелонефрита (ООП).

Материалы и методы

На протяжении трёх лет (с октября 2022 по январь 2024 года) пациентов, которым при госпитализации устанавливали диагноз «Обструктивный пиелонефрит», включали в исследование после подписания

информированного согласия.

Критериями исключения были беременность, наличие сопутствующего воспалительного заболевания в активной фазе, наличие гнойно-деструктивной формы пиелонефрита и паранефрита, наличие дренажа в почке на момент госпитализации, наличие у пациента онкологического заболевания, способного вызвать обструкцию мочевых путей, септический шок, а также невозможность подписать информированное согласие.

В случаях когда последующее обследование выявляло у больного онкологическое заболевание как причину обструкции, пациента исключали из исследования.

Оценивали такие параметры, как пол, возраст, наличие сахарного диабета (СД), вариант дренирования (стент или нефростомия), длительность лихорадки, лейкоцитоз на 1 – 3 – 7-е сутки, уровень С-реактивного белка (СРБ) на 1 – 3 – 7-е сутки, уровень гликемии на 1 – 3 – 7-е сутки, уровень креатинина на 1 – 3 – 7-е сутки, результат посева мочи при дренировании и на 7-е сутки.

В качестве критериев для постановки диагноза «Острый обструктивный пиелонефрит» использовали сочетание нескольких показателей (температура тела $\geq 37,2$ °С, боль в боку или соответствующей половине живота, наличие дилатации ЧЛС соответствующей почки, лейкоцитоз более $12 \cdot 10^9$) [1].

Дренирование полостной системы почки осуществляли в течение первых 12 часов госпитализации путём чрескожной пункционной нефростомии (ЧПНС) или установки внутреннего мочеточникового стента. Вариант декомпрессии выбирал хирург, учитывая пол, возраст больного, наличие инфравезикальной обструкции (ИВО), а также предпочтения пациента.

Чрескожная пункционная нефростомия. Пункционную нефростомию выполняли под ультразвуковым наведением в положении пациента на животе под местной анестезией. В ходе неё устанавливали один из вариантов нефростомического дренажа: 1) нефростома pig-tail диаметром 9 – 10 Fr; 2) баллонная нефростома диаметром 10 – 12 Fr.

Стентирование верхних мочевых путей. Установку стента проводили в положении для цистоскопических операций под эндотрахеальным наркозом. При этом

использовали полиуретановые стенты диаметром 7 Fr и длиной 26 – 28 см. Пациентам, у которых для декомпрессии чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) использовали внутренний стент, мочевой пузырь также дренировали уретральным катетером Foley 16 – 20 Fr до получения положительной динамики в виде регрессии лихорадки и (или) гиперлейкоцитоза.

Лекарственная терапия. Эмпирическая антибактериальная терапия состояла в парентеральном введении цефалоспоринов III – IV поколений в лечебной дозе, учитывающей массу пациента и клиренс креатинина. При тяжёлом клиническом течении пиелонефрита, а также тогда, когда можно было предполагать наличие госпитальной флоры, пациентам с нормальным клиренсом креатинина дополнительно назначали Амикацин 1 г/сут. Пациентам с анамнезом аллергии на β -лактамы антибиотики вместо цефалоспоринов назначали парентерально препараты группы фторхинолонов. После получения результатов культурального исследования мочи проводили необходимую коррекцию медикаментозной терапии.

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 6.0 ("StatSoft Inc.", Tulsa, OK, USA) для расчёта средних значений и ошибки средней ($M \pm m$), а также достоверности различий между группами по критерию Student для количественных показателей или по критерию χ^2 Pearson для сравнения качественных параметров. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены в общей сложности 113 пациентов. Характеристики больных приведены в таблице 1.

Распределение по половому признаку выглядело следующим образом: 62 (54,9%) пациента — мужчины, 51 (45,1%) — женщины. Средний возраст составил 53 года. В качестве причины нарушения пассажа доминировала обструкция конкрементом — 104 (92%) пациента, в остальных случаях (8%) были стриктуры мочеточника и стенозы лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) различной этиологии. Рутинные гематологические показатели воспалительной реакции продемонстрировали средний лейкоцитоз на уровне $12,8 \cdot 10^9$ и СРБ — 75,7 мг/л. Сред-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов
Table 1. Patients demographics

Характеристика Patients data	Значение Result
Пол Gender	
мужчины male	62 (54,9%)
женщины female	51 (45,1%)
Возраст, лет Age, years	53 ± 14,2
Этиология обструкции Etiology of obstruction	
уролитиаз urolithiasis	104 (92,0%)
прочее other	9 (8,0%)
Маркеры воспаления ¹ Inflammation markers ¹	
лейкоцитоз (*10 ⁹) leucocytosis (*10 ⁹)	12,8 ± 4,3
СРБ (мг/л) CRP (mg/l)	75,7 ± 75,6
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	144 ± 66,7
Сахарный диабет Diabetes mellitus	39 (34,5%)
Дренирование Drainage	
мочеточниковый стент stent insertion	70 (63,0%)
ЧПНС percutaneous nephrostomy	43 (37,0%)
Бактериальный рост Bacterial growth	40 (35,4%)

Примечание.¹ — на дату госпитализации
Note.¹ — on admission date

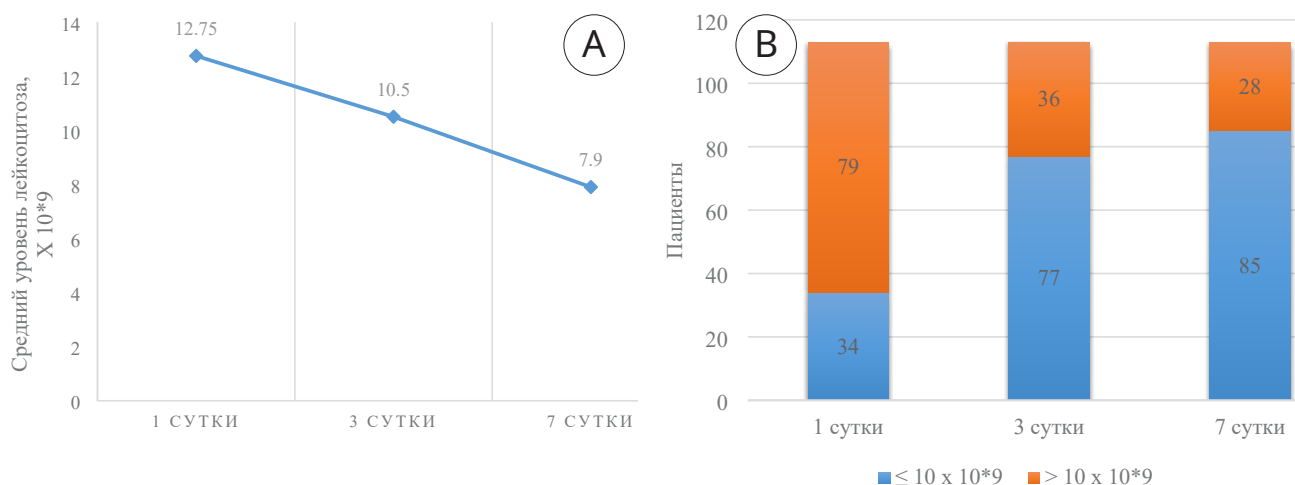
ний уровень креатинина плазмы крови составил 144 мкмоль/л. Анамнез сахарного диабета имел 41 (36,3%) пациент.

В качестве дренажа мочеточниковый стент установлен 71 (63%) пациенту, ЧПНС выполнена 43 (37%) пациентам. Необходимо указать, что в одном случае дренирование мочеточниковым стентом было дополнено нефростомией по причине сомнений в адекватной функции стента, данный пациент вошёл в обе группы вариантов дренирования.

Для оценки динамики гематологических воспалительных маркеров оценивали средний уровень лейкоцитоза и СРБ на 1 – 3 – 7-е сутки лечения, а также долю пациентов, имевших нормализацию указанных показателей (рис. 1). Показатели крови на 7-е сутки у большинства пациентов получены в амбулаторном порядке.

В день госпитализации средний уровень лейкоцитоза составил $12,75 \pm 4,35 \cdot 10^9$, доля пациентов, изначально не имевших лейкоцитоза, оказалась на уровне 26,2%. На 3-и сутки средний уровень лейкоцитоза снизился до $10,5 \pm 2,46 \cdot 10^9$, а процент тех, кто продемонстрировал отсутствие лейкоцитоза, превысил две трети — 68,1%. На 7-е сутки средний уровень лейкоцитоза составил уже $7,9 \pm 3,12 \cdot 10^9$, а доля пациентов с нормальным уровнем лейкоцитов крови превысила три четверти — 75,2% (рис. 1).

Показатель СРБ отличается большим перечнем причин повышения и разбросом значений. Есть работы, посвящённые острому пиелонефриту, где авторы в качестве оценочного использовали уровень 20 мг/л [1]. Мы решили поступить аналогично. В результате динамика СРБ выглядит следующим образом. В первые сутки средний уровень СРБ составил $75,6 \pm 86,13$ мг/л, а доля пациентов с маркером в пределах 20 мг/л — 25% (28). На 3-и сутки — средний уровень $14,2 \pm 63,95$ мг/л, а доля имевших снижение до целевых значений, — 32,7%. К 7-му дню средний уровень СРБ составил $13,1 \pm 49,7$ мг/л, целевых значений достигли 56,6% пациентов (рис. 2).

**Рисунок 1.** Динамика лейкоцитов крови (А — средний уровень лейкоцитоза; В — количество пациентов с нормализовавшимся лейкоцитозом)**Figure 1.** Dynamics of the leukocytosis (A — average level; B — patients without leukocytosis)

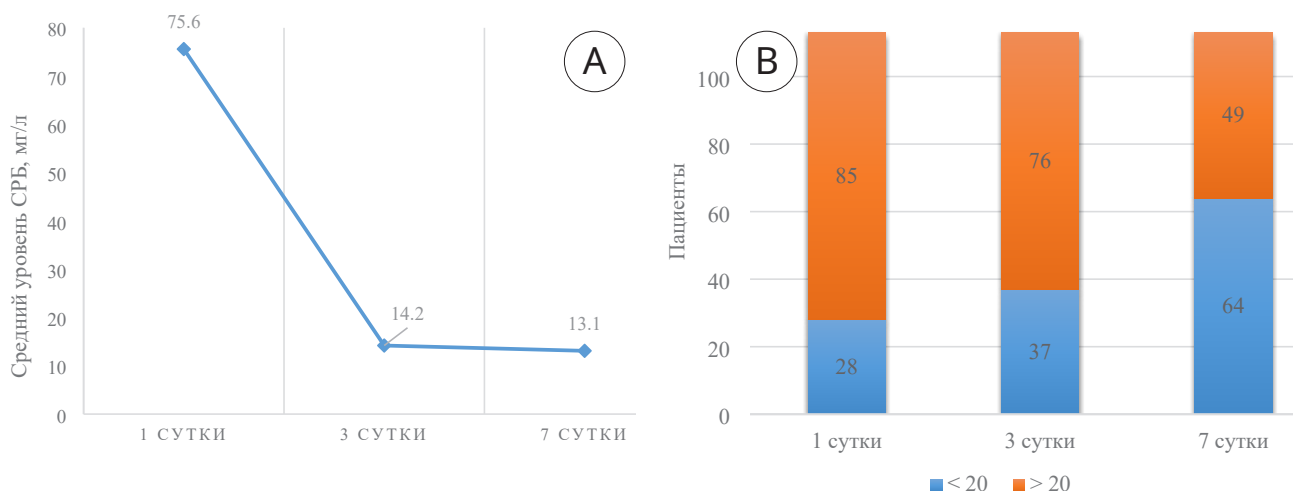


Рисунок 2. Динамика СРБ (А — средний уровень СРБ; В — количество пациентов с СРБ менее 20 мг/л)

Figure 2. Dynamics of CRP (A — average level; B — patients with CRP < 20 mg/l)

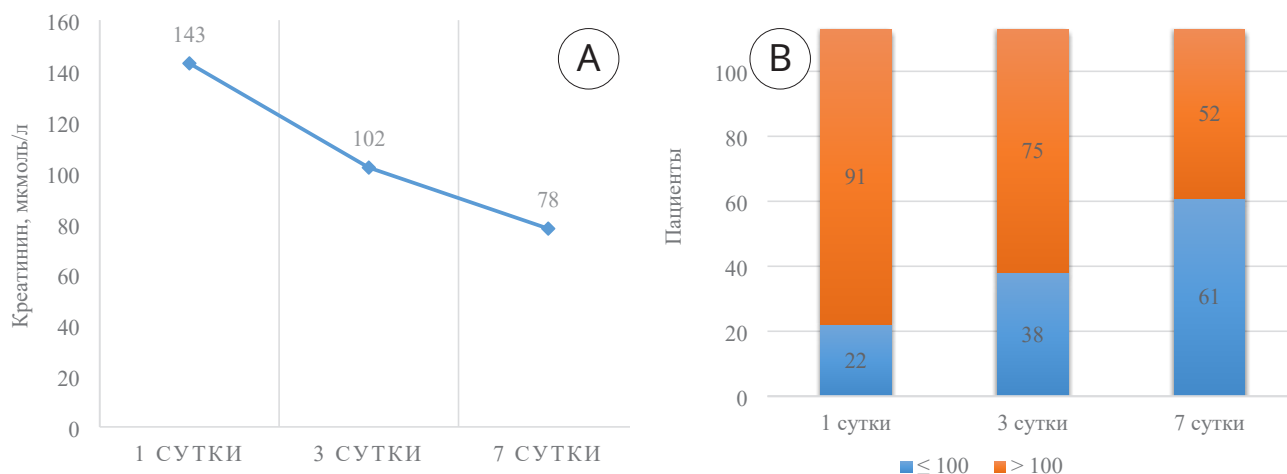


Рисунок 3. Динамика креатинина плазмы крови (А — средний уровень креатинина; В — количество пациентов с нормализовавшимся креатинином)

Figure 3. Dynamics of creatinine (A — average level; B — patients with normal creatinine)

Креатинин плазмы крови не является маркером воспаления, однако часто повышается при обструктивном пиелонефрите и при значимом повышении бывает способен стать лимитирующим фактором для перехода к следующему этапу лечения. За целевой уровень приняли величину 100 мкмоль/л. В день госпитализации средний уровень показателя составил $143 \pm 66,67$ мкмоль/л, а доля пациентов с уровнем в пределах 100 мкмоль/л составила 19,5%. На 3-и сутки средний уровень был уже $102 \pm 34,92$ мкмоль/л, а доля имевших снижение до целевых значений, — 33,6%. К седьмому дню средний уровень креатинина составил $78 \pm 25,3$ мкмоль/л, целевых значений достигли 54% пациентов (рис. 3).

Длительность лихорадки оценивали начиная с вечера суток, следующих за сутками, когда выполнено дренирование, то есть со вторых суток. К этому сроку повышение температуры тела отмечено у 66,4% больных. Далее резкое снижение числа лихорадящих, на 3-и сутки лихорадка зарегистрирована только у 20,3% пациентов. К 6-м суткам повышение температуры тела было зарегистрировано только у двух больных (1,7%). Данные по динамике доли лихорадящих пациентов приведены на рис. 4.

Как видно из приведённых выше данных, лейкоцитоз демонстрирует наиболее длительную регрессию по среднему показателю. При этом стандартное отклонение его уровней в сравнении с СРБ значительно

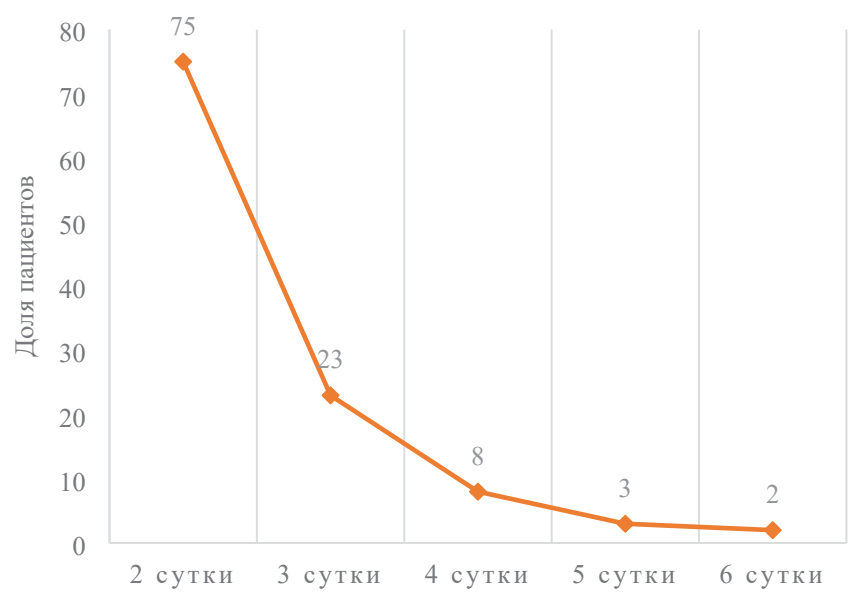


Рисунок 4. Сроки купирования лихорадки
Figure 4. Fever regression time

меньше. Именно уровень лейкоцитов крови наряду с температурной реакцией является общепринятым базовым показателем регрессии воспалительного процесса, на основании которого принимается решение о завершении лечения острого воспалительного процесса и возможности перехода к плановой хирургии там, где характер заболевания диктует этапный подход. Полученные нами данные лишь подтверждают справедливость той диагностической роли, которая отведена определению уровня лейкоцитов крови в современной практике терапии пиелонефрита.

С учётом изложенного для возможности прогнозирования сроков завершения консервативного лечения и максимально раннего избавления от причины обструкции и дренажа нами проанализированы показатели, способные стать предиктора-

ми лейкоцитоза через 7 дней от начала лечения. Исходя из того, что лейкоцитоз к указанному времени сохранялся у 22 пациентов, они были выделены в отдельную группу. Был проведён сравнительный подсчёт количества пациентов, имеющих те или иные параметры и показатели на момент госпитализации в описанной группе и у всех обследованных. Оценивалась связь с полом пациента, вариантом дренирования, наличием сахарного диабета, повышением креатинина выше 140 мкмоль/л, уровнем СРБ, превышающим 50 мг/л, и бактериальным ростом в моче, полученной при дренировании (табл. 2).

Таким образом, из всех оцениваемых показателей только наличие у пациента сахарного диабета оказалось статистически значимым фактором замедленной регрессии воспалительной реакции.

Таблица 2. Сопоставление характеристик пациентов на момент госпитализации и лейкоцитоза на 7-е сутки лечения

Table 2. Comparison of patient characteristics at the time of hospital admission and leukocytosis at 7 post-op days

Параметр Data	Общая группа General group N = 113	Группа лейкоцитоза Leucocytosis group N = 22	p
Мужской пол Male gender	62	13	0,72
Установка стента Stent insertion	71	12	0,46
Сахарный диабет Diabetes mellitus	39	13	0,03
Креатинин ≥ 140 Creatinine ≥ 140	49	12	0,33
СРБ ≥ 50 CRP ≥ 50	60	14	0,36
Бактериальный рост Bacterial growth	40	8	0,93

Обсуждение

Острый обструктивный пиелонефрит — опасное для здоровья заболевание, способное привести к сепсису. В подобных случаях состояние пациента может стать жизнеугрожающим, а риск летального исхода достигает 9%. Очевидно, что дренирование является основой лечения ООП, поскольку без него риск смерти пациента возрастает в 2,6 раза [8]. При этом позднее (отложенное более чем на 48 часов) дренирование приводит к статистически достоверному увеличению летальности в сравнении со своевременным разрешением обструкции (0,47% против 0,16%, $p = 0,02$) [9]. В свою очередь, вариант декомпрессии ЧЛС на исход заболевания не влияет [1].

Непосредственно предмет исследования — динамика маркеров воспалительной реакции и органной дисфункции — оказывает влияние на два основных аспекта лечения (длительность антибактериальной терапии и срок перехода к следующему этапу лечения, как правило, удалению камня).

Современные клинические рекомендации по уролитиазу не дают ясной информации по длительности антибактериальной терапии у пациентов с обструктивным пиелонефритом, нуждающихся в последующем вмешательстве по восстановлению естественного пассажа мочи. К примеру, японские исследователи считают, что антибактериальное лечение должно длиться как минимум 14 дней, а целевыми показателями для безопасной литотрипсии у таких больных должны быть СРБ ≤ 6 мг/л, санация мочи и отсутствие лейкоцитурии [10]. Критерии сами по себе достаточно жёсткие и не всегда выполнимые, особенно если учитывать ту роль, которую играет дренаж с точки зрения поддержания воспалительной реакции в мочевых путях и возможной реинфекции. По данным N. Eliakim-Raz et al. (2013), рандомизированное исследование медикаментозного лечения необструктивного пиелонефрита продемонстрировало сопоставимую эффективность 7-дневного и 10 – 14-дневного курсов антибактериальной терапии в плане клинической и бактериологической эффективности [11]. Схожие данные по адекватности семидневого курса лечения приводят и другие авторы [12, 13]. H. Ren et al. (2017) продемонстрировали, что критерием для возможного завершения антибактериального лечения острого пие-

лонефрита вполне может служить нормализация температуры тела на протяжении 48 часов [14].

Что касается сроков выполнения оперативного вмешательства после дренирования обструктивного пиелонефрита, то есть несколько публикаций, в которых оценивалась безопасность проведения вмешательства по разрешению обструкции. По данным M.L. Swonke et al. (2018), проведение вмешательства по устранению обструкции на 5-е сутки после первичного дренирования по поводу обструктивного пиелонефрита не привело к увеличению числа септических осложнений [15]. В ситуации, когда контактная уретеролитотрипсия проводилась после диагностики сепсиса, частота осложнений, длительность стационарного лечения и антибактериальной терапии были несколько дольше. Следует отметить, что в описанном исследовании временной интервал между дренированием и уретеролитотрипсией составил в среднем 32 дня [16]. При этом, по данным N. Bhojani et al. (2023), проведение контактной или дистанционной уретеролитотрипсии более чем через 30 суток после установки внутреннего стента увеличивает вероятность инфекционных осложнений и общую стоимость лечения [17].

Нормализация количества лейкоцитов в крови — классический и наиболее распространённый параметр регрессии воспалительной реакции. В целом мы видим ожидаемую динамику показателя как по доле нормализации, так и по среднему уровню показателя в соответствующие сроки. Следует отметить, что среди имевших нормальный уровень лейкоцитов к 3-м суткам (а это 77 пациентов) только 5 (6,5%) имели лейкоцитоз на 7-е сутки. Такое соотношение может служить ранним прогностическим признаком нормализации параметров крови к концу лечения.

С-реактивный белок показал более значимую в сравнении с лейкоцитозом динамику регрессии среднего уровня (с 75 до 14,2) на 3-и сутки, что косвенно говорит о высокой чувствительности этого маркера. Несмотря на это, только чуть более половины пациентов (56,6%) имели нормализацию показателя к 7-му дню. Всё это стало основой высокого уровня стандартного отклонения для средних величин данного показателя, что говорит о его низкой спе-

цифичности в данном исследовании. По этой причине, несмотря на то, что СРБ характеризуется как белок высокочувствительный для воспалительного процесса, в данном исследовании мы предпочли оценить влияние различных факторов на регрессию лейкоцитоза.

Температурная реакция показала нормализацию к 7-му дню у 98% пациентов. В связи с таким ответом на лечение лихорадка сама по себе значительно реже других показателей будет являться критерием неуспеха лечения. По этой причине связь прочих прогностических факторов с лихорадкой мы не рассматривали.

Как видно (табл. 2), единственным показателем, продемонстрировавшим статистически значимое влияние на сохранение лейкоцитоза к 7-м суткам лечения, оказался сахарный диабет ($p < 0,05$). Вопреки нашим ожиданиям ни уровень СРБ ≥ 50 мг/л, ни бактериальный рост в образце мочи, полученной при дренировании, не оказали влияния на персистирование воспаления к концу первой недели лечения.

Возможно, одним из факторов пролонгированной регрессии воспаления мог явиться характер выделенной флоры, од-

нако небольшое общее количество культурально положительных посевов и спектр выделенных микроорганизмов не позволили получить модель, способную дать корректную статистическую оценку по каждому из возбудителей.

Заключение

Поскольку осложнения антибактериальной терапии напрямую связаны с её длительностью, а наличие дренажа в мочевых путях напрямую влияет на качество жизни и её социальную составляющую, раннее завершение всех этапов лечения должно являться естественной целью уролога. При этом необходимы простые, надежные и доступные инструменты, позволяющие безопасно для пациента сократить путь от постановки дренажа до окончательного избавления от него. Результаты нашего исследования демонстрируют высокую диагностическую значимость рутинных показателей воспаления при обструктивном пиелонефрите, что позволяет прогнозировать сроки регрессии воспалительной реакции у разных категорий пациентов, давая возможность своевременного планирования дальнейшего хирургического лечения.

Список литературы | References

1. Kozyrakis D, Kratiras Z, Soukias G, Chatzistamou SE, Zarkadas A, Perikleous S, Kateris D, Katsaros I, Skriapas K, Karagiannis D. Clinical Outcome and Prognostic Factors of Sepsis, Septic Shock and Prolonged Hospitalization, of Patients Presented with Acute Obstructive Pyelonephritis. *J Endourol.* 2020;34(4):516-522. DOI: 10.1089/end.2019.0801
2. Yoshimura K, Utsunomiya N, Ichioka K, Ueda N, Matsui Y, Terai A. Emergency drainage for urosepsis associated with upper urinary tract calculi. *J Urol.* 2005;173(2):458-462. DOI: 10.1097/01.ju.0000150512.40102.bb
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644
4. Ramsey S, Robertson A, Ablett MJ, Meddings RN, Hollins GW, Little B. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. *J Endourol.* 2010;24(2):185-189. DOI: 10.1089/end.2009.0361
5. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol.* 2016;69(3):468-474. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.040
6. Ruiz-Mesa JD, Marquez-Gomez I, Sena G, Buonaiuto VA, Mora-Ordóñez J, Salido M, Plata Ciénzar A, Valiente-De Santis L, Mediavilla C, Colmenero JD. Factors associated with severe sepsis or septic shock in complicated pyelonephritis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(43):e8371. DOI: 10.1097/MD.00000000000008371
7. Kamei J, Nishimatsu H, Nakagawa T, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Igawa Y, Kume H, Homma Y. Risk factors for septic shock in acute obstructive pyelonephritis requiring emergency drainage of the upper urinary tract. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(3):493-497. DOI: 10.1007/s11255-013-0545-5
8. Borofsky MS, Walter D, Shah O, Goldfarb DS, Mues AC, Makarov DV. Surgical decompression is associated with decreased mortality in patients with sepsis and ureteral calculi. *J Urol.* 2013;189(3):946-951. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.088
9. Blackwell RH, Barton GJ, Kothari AN, Zapf MA, Flanagan RC, Kuo PC, Gupta GN. Early Intervention during Acute Stone Admissions: Revealing "The Weekend Effect" in Urological Practice. *J Urol.* 2016;196(1):124-130. DOI: 10.1016/j.juro.2016.01.056
10. Mitsuzuka K, Nakano O, Takahashi N, Satoh M. Identification of factors associated with postoperative febrile urinary tract infection after ureteroscopy for urinary stones. *Urolithiasis.* 2016;44(3):257-262. DOI: 10.1007/s00240-015-0816-y
11. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(10):2183-2191. DOI: 10.1093/jac/dkt177
12. Rudrabhatla P, Deepanjali S, Mandal J, Swaminathan RP, Kadhiraan T. Stopping the effective non-fluoroquinolone antibiotics at

- day 7 vs continuing until day 14 in adults with acute pyelonephritis requiring hospitalization: A randomized non-inferiority trial. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197302.
DOI: 10.1371/journal.pone.0197302
13. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet*. 2015;385(9981):1949-1956.
DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62220-0
14. Ren H, Li X, Ni ZH, Niu JY, Cao B, Xu J, Cheng H, Tu XW, Ren AM, Hu Y, Xing CY, Liu YH, Li YF, Cen J, Zhou R, Xu XD, Qiu XH, Chen N. Treatment of complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis by short-course intravenous levofloxacin (750 mg/day) or conventional intravenous/oral levofloxacin (500 mg/day): prospective, open-label, randomized, controlled, multicenter, non-inferiority clinical trial. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(3):499-507.
DOI: 10.1007/s11255-017-1507-0
15. Swonke ML, Mahmoud AM, Farran EJ, Dafashy TJ, Kerr PS, Kosarek CD, Sonstein J. Early Stone Manipulation in Urinary Tract Infection Associated with Obstructing Nephrolithiasis. *Case Rep Urol*. 2018;2018:2303492.
DOI: 10.1155/2018/2303492
16. Youssef RF, Neisius A, Goldsmith ZG, Ghaffar M, Tsivian M, Shin RH, Cabrera F, Ferrandino MN, Scales CD, Preminger GM, Lipkin ME. Clinical outcomes after ureteroscopic lithotripsy in patients who initially presented with urosepsis: matched pair comparison with elective ureteroscopy. *J Endourol*. 2014;28(12):1439-1443.
DOI: 10.1089/end.2014.0343
17. Bhojani N, Paranjpe R, Cutone B, Eisner BH. Delays in Ureteroscopy and Shockwave Lithotripsy After Ureteral Stent Placement: Impact on Infectious Complications, Resource Use, and Medical Costs. *J Endourol*. 2023;37(5):587-594.
DOI: 10.1089/end.2022.0557

Сведения об авторах | Information about the authors

Ибрагим Энверович Мамаев — канд. мед. наук, доцент | **Ibrahim E. Mamaev** — Cand.Sc.(Med), Assoc.Prof.
<https://orcid.org/0000-0002-5755-5950>; dr.mamaev@mail.ru

Гаджимурад Шамильевич Сайпулаев | **Gadzhimurad Sh. Saypulaev**
<https://orcid.org/0000-0001-9130-148X>; dr.saipulaev@mail.ru

Кирилл Андреевич Доломанов | **Kirill A. Dolomanov**
<https://orcid.org/0000-0001-7957-6421>; dr@kdolomanov.ru

Алина Ивановна Толмачева | **Alina I. Tolmacheva**
<https://orcid.org/0009-0007-8676-0711>; tolma4eva.alinaa@gmail.com

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



Оценка новых биомаркеров нарушений функции почек при симптомах нижних мочевых путей у мужчин с гиперплазией простаты

© Владимир Ю. Старцев¹, Виктор А. Дударев^{1, 2}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет [Санкт-Петербург, Россия]

² Читинская государственная медицинская академия [Чита, Россия]

Аннотация

Введение. Проблема диагностики и лечения пациентов с комплексом симптомов нижних мочевых путей, ассоциированных с гиперплазией предстательной железы (СНМП / ГПЖ), сохраняет высокую актуальность. Методы клинической диагностики не всегда позволяют своевременно прогнозировать изменения функции почек, верхних и нижних мочевых путей при разных видах лечебного воздействия. Поиск потенциальных биомаркеров, позволяющих малоинвазивно оценить состояние мочевого пузыря и почечной функции, представляется перспективным направлением научных исследований.

Цель исследования. Выявить потенциальные биомаркеры мочи и сыворотки крови, позволяющие оценить функцию почек у пациентов с СНМП / ГПЖ.

Материалы и методы. В исследование включены 69 пациентов с СНМП / ГПЖ с последующим их разделением на две группы. В группу 1 включены 48 пациентов с СНМП умеренной тяжести, получавших комбинированную терапию альфа-1-адреноблокаторами (ААБ) и ингибиторами 5-альфаредуктазы (5АРИ). В группу 2 — 21 пациент с тяжёлыми СНМП / ГПЖ. Пациентам группы 2 выполнено хирургическое лечение — трансуретральная резекция простаты (ТУР). Помимо стандартных методов исследования (IPSS, дневников мочеиспускания, лабораторных, уродинамических и лучевых методик), для поиска потенциальных биомаркеров сыворотки крови и мочи исследованы концентрации протеин-7 связывающего инсулиноподобного фактора роста (IGFBP7), Cystatin C, OPN, треоилового фактора (TFF3), Clusterin, лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Период наблюдения пациентов составил 12 месяцев.

Результаты. В ходе исследования отмечено, что IGFBP7, Cystatin C, TFF-3 в сыворотке крови, а также ЛДГ, Clusterin в моче взаимосвязаны со степенью выраженности СНМП / ГПЖ. Уровень биомаркеров сыворотки крови у пациентов с тяжёлыми проявлениями СНМП изначально был выше, чем у пациентов, нарушения мочеиспускания которых носили умеренный характер (группа 1). На фоне лечения (консервативная терапия, оперативные вмешательства по поводу ГПЖ) уровни рассматриваемых субстратов снижались у пациентов всех групп. При оценке биомаркеров мочи наибольшее снижение уровня Clusterin к завершению наблюдения зафиксировано у пациентов группы 1, наименее выраженное — у пациентов с тяжёлыми СНМП. Исходное значение ЛДГ двукратно превышало показатели у больных в группе 2 относительно группы 1 и прогрессивно снижалось после хирургического лечения инфравезикальной обструкции.

Заключение. Использование биомаркеров для оценки нарушения функции почек при развитии ГПЖ — перспективное направление научного поиска. Панели новых маркеров позволят прогнозировать нарушения функции почек у пациентов с СНМП средней и тяжёлой степени.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей; гиперплазия предстательной железы; биомаркеры

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: В.Ю. Старцев — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи, научное руководство; В.А. Дударев — обзор публикаций, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Виктор Андреевич Дударев; dudarevv94@gmail.com

Поступила в редакцию: 15.10.2023. **Принята к публикации:** 09.10.2024. **Опубликована:** 26.10.2024.

Для цитирования: Старцев В.Ю., Дударев В.А. Оценка новых биомаркеров нарушений функции почек при симптомах нижних мочевых путей у мужчин с гиперплазией простаты. *Вестник урологии*. 2024;12(5):33-44. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-33-44.

Assessment of novel biomarkers of renal dysfunction associated with lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia

© Vladimir Yu. Startsev¹, Victor A. Dudarev^{1, 2}

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University [St. Petersburg, Russian Federation]

² Chita State Medical Academy [Chita, Russian Federation]

Abstract

Introduction. The problem of diagnostics and treatment of patients with complex lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) remains highly relevant. Clinical diagnostic methods do not always allow timely prediction of changes in renal, upper and lower urinary tract function with different types of treatment intervention. The search for potential biomarkers allowing minimally invasive assessment of the bladder and renal function condition seems to be a promising direction of scientific research.

Objective. To identify potential urine and serum biomarkers allowing to assess renal function in patients with LUTS/BPH.

Materials & methods. The study included 69 patients with LUTS/BPH and subsequently divided them into two groups. Group 1 included 48 patients with moderate LUTS who received combination therapy with alpha-1 adrenergic blockers (AABs) and 5-alpha reductase inhibitors (5ARIs). Group 2 included 21 patients with severe LUTS/BPH. Patients of group 2 underwent surgical treatment: transurethral resection of the prostate. In addition to standard research methods (IPSS, voiding diaries, laboratory, urodynamic and radiation techniques), to search for potential biomarkers in serum and urine, concentrations of: insulin-like growth factor binding protein-7 (IGFBP7), B-Cross Laps, Cystatin C, OPN, trefoil factor (TFF3), uromodulin, Clusterin, lactate dehydrogenase (LDH). The follow-up period for patients was 12 months.

Results. The study noted that IGFBP7, Cystatin C, TFF3 in the blood serum, as well as LDH, Clusterin in the urine are associated with the severity of LUTS/BPH. Serum biomarker levels were initially higher in patients with severe LUTS compared to patients with moderate LUTS (group 1). The levels of these substrates decreased in patients of all groups during treatment (conservative therapy, surgical interventions for BPH). When assessing urinary biomarkers, the greatest decrease in Clusterin level by the end of follow-up was registered in group 1 patients, the least pronounced in group 2 patients. The initial value of LDH was twice higher in group 2 vs group 1 and progressively decreased after surgical treatment of bladder outlet obstruction.

Conclusion. Biomarkers used to assess renal dysfunction in the development of LUTS/BPH are a promising area of scientific research. Panels of new markers will enable to predict renal dysfunction in patients with moderate-to-severe LUTS, which will improve the quality of medical care for this category of patients.

Keywords: lower urinary tract symptoms; benign prostatic hyperplasia; biomarkers.

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study and process personal data.

Authors' contribution: V.Yu. Startsev — study concept, study design, data analysis, drafting the manuscript, scientific supervision; V.A. Dudarev — literature review, drafting the manuscript, literature review, data acquisition, data analysis, statistical data processing.

✉ **Corresponding author:** Victor A. Dudarev; dudarevv94@gmail.com

Received: 10/15/2023. **Accepted:** 10/09/2024. **Published:** 10/26/2024.

For citation: Startsev V.Yu., Dudarev V.A. Assessment of novel biomarkers of renal dysfunction associated with lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology Herald*. 2024;12(5):33-44. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-33-44.

Введение

Симптомокомплекс под названием «Симптомы нижних мочевых путей за счёт прогрессирования гиперплазии предстательной железы» (СНМП / ГПЖ) зачастую отмечается у мужчин старше 40 – 50 лет [1, 2]. Согласно данным официальной статистики, в 2017 году в России зарегистрированы 1 464 765 мужчин с заболеваниями предстательной железы, прирост показате-

ля заболеваемости за период 2008 – 2017 годов составил 30,3% [3]. На фоне роста заболеваемости количество осложнений СНМП / ГПЖ увеличивается. Несвоевременная диагностика и коррекция нарушений мочеиспускания приводят к декомпенсации эвакуаторной функции мочевого пузыря, вторичному уретерогидронефрозу и азотемии, что может служить угрозой для здоровья и жизни пациента [4, 5]. По

данным исследования группы мужчин, жителей региона Российской Федерации (Забайкальский край), 63,6% пациентов с ГПЖ, обратившихся для планового хирургического лечения, ранее была выполнена эпцистостомия в связи с острой или хронической задержкой мочеиспускания [6, 7]. Это обусловлено значительной удалённостью лечебных учреждений от мест проживания большинства пациентов (свыше 70% проживает в сельской местности), недостатком квалифицированного персонала урологической службы, сложностью лекарственного обеспечения жителей региона [7].

В настоящее время различные научно-исследовательские группы ведут исследования характеристик тканей мочевого пузыря и мочи для прогноза развития СНМП на оценку степени инфравезикальной обструкции [10 – 17]. При этом должное внимание изучению функционального состояния почек уделяется не всегда, хотя функциональное состояние почек у больных с ГПЖ имеет важное значение для решения вопроса о выборе индивидуальной тактики лечения пациента с СНМП. Лабораторная оценка функции почек приведена в ряде медицинских публикаций [18], но работ, посвящённых изучению данного вопроса именно у пациентов с СНМП / ГПЖ, мы не выявили. В исследованиях В.И. Кирпатовского и соавт. (2021) приводятся данные о снижении диагностической ценности определения уровня креатинина в сыворотке крови при развитии хронической почечной недостаточности и рекомендуется использовать цистатин С в качестве более точного биомаркера [19].

Это обстоятельство диктует необходимость проведения исследований для определения потенциальных биомаркеров дисфункции почек.

Цель исследования: определить наиболее точные биомаркеры мочи и сыворотки крови для оценки функции почек у пациентов с СНМП / ГПЖ.

Материалы и методы

Исследование проведено сотрудниками лечебных учреждений Забайкальского края РФ и клиник ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» и «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ в 2017 – 2022 годах. Изучены результаты наблюдения 69 мужчин с умеренной и тяжёлой степенью выраженности СНМП в среднем возрасте 62,0 [61,9; 63,1] года. Пациенты разделены на две группы: в группу 1 включены 48 пациентов (69,6%) с СНМП средней степени тяжести, получавших комбинированную терапию (альфа-1-адреноблокаторы (ААБ) и ингибиторы 5-альфаредуктазы (5АРИ)) (табл. 1). В группу 2 — 21 пациент (30,48%) с тяжёлыми СНМП / ГПЖ. Пациентам группы 2 выполнено хирургическое лечение — трансуретральная резекция простаты.

Изначально всем пациентам проводили опрос, физикальный осмотр, заполнение опросника IPSS и дневников мочеиспускания, лабораторные, уродинамические и лучевые методы исследования. С целью поиска потенциальных биомаркеров сыворотки крови и мочи исследованы концентрации протеин-7 связывающего инсулиноподобного фактора роста (IGFBP7), B-Cross Laps, Cystatin C, OPN, трефоилового фактора (3TFF3), уромодулина, Clusterin, лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Для исследования использован мультиплексный анализ показателей на проточном цитофлуориметре с использованием наборов с частицами Kidney Function Panel 2, for Serum / Plasma Samples

Таблица 1. Основные показатели пациентов

Показатели	Группа 1	Группа 2
Число пациентов, n	48	21
Средний возраст, лет	62,0 [61,5; 63,8]	64,0 [63,5; 64,8]
Объём простаты, смЗ	60,5 [55,3; 76,4]	70,5 [70,1; 87,3]
IPSS, баллы	14,0 [13,1; 15,0]	28,0 [27,5; 29,3]
Индекс качества жизни, баллы	4,5 [4,0; 4,6]	6,0 [5,5; 6,0]
Q max, мл/с	13,4 [13,2; 14,0]	7,5 [7,2; 8,2]
Объём остаточной мочи, мл	37,0 [32,6; 45,5]	175,0 [162,3; 182,5]
Дилатация верхних мочевых путей, n	12 (25%)	11 (52%)
ПСА общий, нг/мл	2,7 [2,2; 2,8]	3,8 [3,8; 4,8]

Таблица 2. Функциональное значение исследуемых субстратов

Показатели	Функциональное значение
Протеин-7 связывающий инсулиноподобные факторы роста (IGFBP7)	Используется как прогностический фактор оценки сохранения почечной функции при патологии органов мочевыводящей системы [20]. По сравнению со значением креатинина сыворотки и суточного диуреза определение этого маркера позволяет оценить степень повреждения почек даже при отсутствии изменений скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [21]
Цистатин С (Cystatin C)	Катионоактивная цистеинпротеаза, продуцируемая клетками организма, устойчивая к метаболизму, используется в качестве маркера изменений скорости клубочковой фильтрации (СКФ), поскольку элиминация Cystatin C осуществляется почками. При повреждении структуры почек и снижении СКФ концентрация указанного маркера меняется раньше, чем уровень сывороточного креатинина [22, 23]
Трефиловый фактор 3 (фактор трилистника 3, TFF-3)	Экспрессируется в клетках, расположенных в области канальцев и собирательных протоков почек, в ответ на любое повреждение их структуры [24 – 27], однако значение этого показателя изучено недостаточно
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	Цинксодержащий внутриклеточный фермент, составная часть всех клеток человеческого организма с наибольшей активностью в миоцитах [28]. Рост концентрации данного фермента отмечен при заболеваниях, связанных с повреждением мышц, а также при нарушениях физиологического пути метаболических процессов
Кластерин (Clusterin)	Гликопротеин, синтезируемый во многих тканях организма, его уровень в моче повышается в ответ на повреждение структуры почек на уровне дистальных канальцев [29]

и Kidney Function Panel 1, for Urine Samples («BioLegend, Inc.», San Diego, CA, USA), согласно инструкции фирмы-производителя. Регистрацию данных проводили на приборе CytoFlex LX («Beckman Coulter, Inc.», Brea, CA, USA), анализ выполняли в программе BioLegend's LEGENDplex™ data analysis software v8.0 («BioLegend, Inc.», San Diego, CA, USA). Функциональное значение исследуемых субстратов представлено в таблице 2.

Период наблюдения пациентов и проспективной оценки показателей составил 12 месяцев. Производили оценку показателей, характеризующих мочеиспускание, — баллы IPSS, объем постмикционной мочи в мочевом пузыре, максимальную потоковую скорость мочи (Q max).

Статистический анализ. Для статистической обработки и оценки полученных данных использован пакет программ IBM SPSS Statistics v.25.0 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Для номинального описания данных использованы абсолютные значения и процентные доли, сравнение проводили при помощи критерия χ^2 Pearson. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

По результатам проводимого лечения в обеих группах отмечено улучшение качества мочеиспускания, что подтверждается уменьшением количества баллов IPSS, уменьшением количества остаточной мочи и повышением Q max. Динамические изменения за период наблюдения указанных параметров приведены в таблице 3.

В качестве значимых биомаркеров, характеризующих нарушение функции верхних мочевых путей и почек, определены IGFBP7, Cystatin C, TFF-3 в сыворотке крови и мочи, а также ЛДГ, Clusterin в моче.

Динамика уровня IGFBP7 представлена в таблице 4. Значения IGFBP7 у пациентов с СНМП средней степени тяжести (группа 1) исходно были ниже, чем у пациентов с более выраженными расстройствами мочеиспускания. Дилатация верхних мочевых путей, по данным УЗИ почек, в группе 1 регистрировалась реже ($n = 12$; 25%), чем в группе 2 ($n = 11$; 52%). Вероятно, это свидетельствует о корреляции изменений верхних мочевых путей и выделительной функции почек с увеличением тяжести СНМП: в группе 2 значения IGFBP7 выше

Динамика IPSS, объема постмикционной мочи, Q max за период наблюдения

Параметры	Группа 1		Группа 2	
	Исходно	12 месяцев	Исходно	12 месяцев
IPSS, баллы	14,0 [13,1; 15,0]	8,0 [6,8; 8,3]	28,0 [27,5; 29,3]	4,5 [4,4; 4,8]
Объем постмикционной мочи, мл	37,0 [32,6; 45,5]	0,0 [0,0; 5,9]	175,0 [162,3; 182,5]	0,0 [0,0; 4,5]
Q max, мл/с	13,4 [13,2; 14,0]	19,0 [18,1; 19,0]	7,5 [7,2; 8,2]	24,1 [23,7; 24,7]

Таблица 4. Показатели IGFBP7 в течение 12 месяцев наблюдения (нг/мл)

Периоды наблюдения, месяцы	Группа1 (n = 48)	Группа 2 (n = 21)
Исходно	64,0 [61,7; 67,2]	108,9 [108,5; 116,3]
1	63,5 [62,4; 64,9]	89,6 [88,7; 94,7]
3	62,7 [62,4; 64,7]	71,7 [69,9; 73,4]
6	63,9 [63,1; 65,5]	64,4 [68,1; 70,7]
12	62,8 [61,9; 63,9]	67,5 [65,0; 67,5]
Сравнение в динамике dF= 4	$\chi^2 = 31,08; p < 0,001$	$\chi^2 = 66,54; p < 0,001$

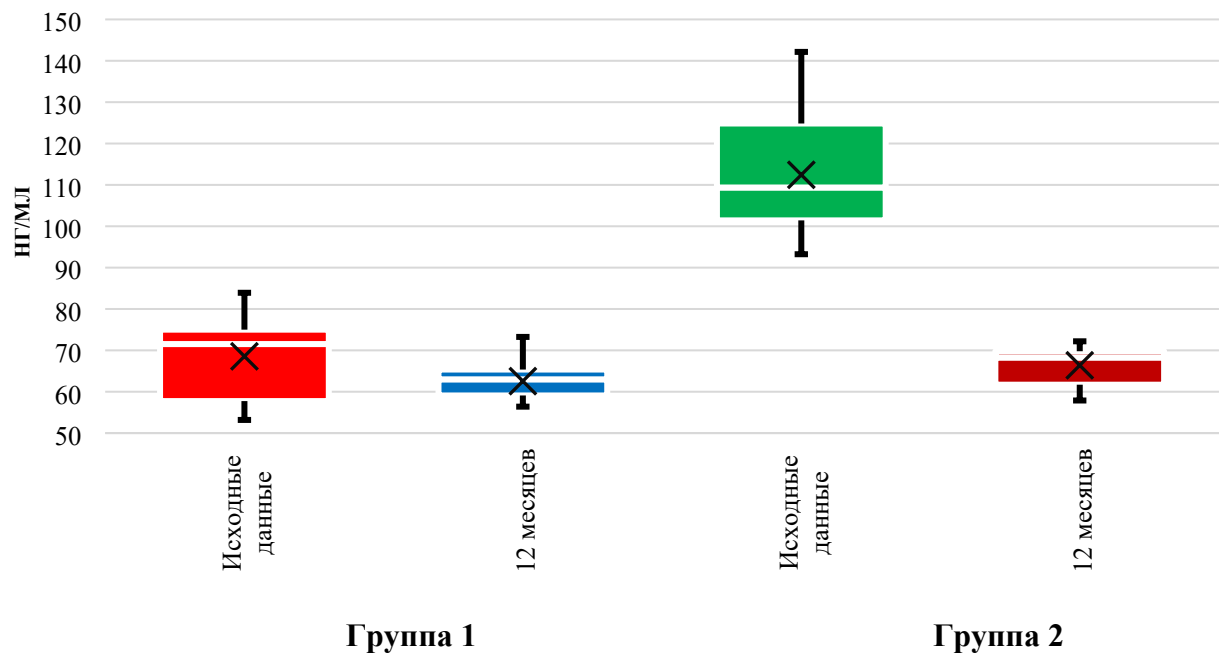


Рисунок 1. Уровни протеин-7 связывающего инсулиноподобного фактора роста в сыворотке крови

Таблица 5. Динамика уровня Cystatin C (нг/мл)

Периоды наблюдения, месяцы	Группа1 (n = 48)	Группа 2 (n = 21)
Исходно	805,7 [778,4; 851,6]	1 404,2 [1364,6; 1472,8]
1	785,0 [762,5; 786,8]	1 001,8 [996,6; 1052,2]
3	758,4 [701,6; 758,8]	757,5 [707,5; 757,8]
6	893,5 [817,4; 848,9]	772,6 [737,5; 773,8]
12	761,2 [733,5; 786,7]	768,0 [760,1; 787,7]
Сравнение в динамике dF= 4	$\chi^2 = 41,25; p < 0,001$	$\chi^2 = 69,64; p < 0,001$

в сравнении с группой 1, что позволяет предположить влияние ИВО (снижение Q max, наличие постмикционной мочи) на данный показатель (рис. 1). У пациентов группы 2 отмечено наиболее выраженное снижение уровня IGFBP7.

Изменения уровня Cystatin C в сыворотке крови пациентов представлены в таблице 5. У пациентов группы 1 значение Cystatin C за 12 месяцев достоверно уменьшилось. В группе 2 показатель изначально превышал значение группы 1, но также

достоверно снизился (рис. 2). У пациентов с тяжёлыми нарушениями СНМП динамика показателя Cystatin C была более выраженной в сравнении с пациентами группы 1.

Динамика TFF-3 в сыворотке крови пациентов представлена в таблице 6. У пациентов групп 1 и 2 показатель TFF-3 за 12 месяцев наблюдения достоверно снизился. Через 1 месяц наблюдения у пациентов группы 2 отмечено наиболее выраженное снижение уровня данного маркера (рис. 3): значения TFF-3 в конце исследования со-

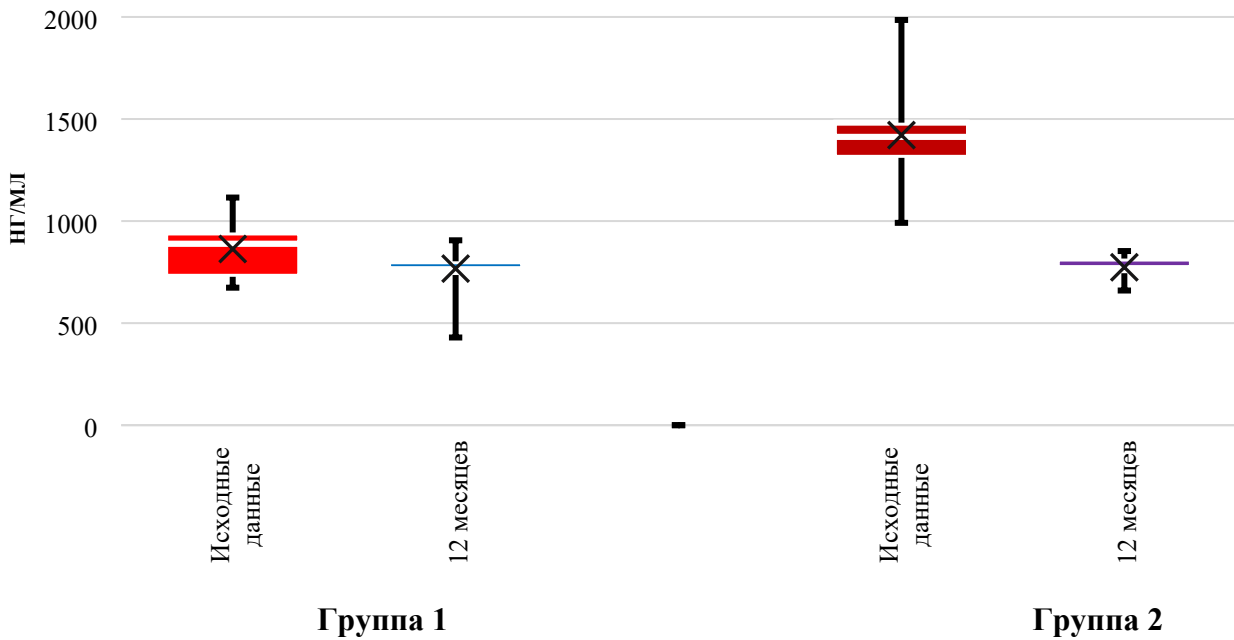


Рисунок 2. Уровни Cistatin C в сыворотке крови

Таблица 6. Динамика и уровни TFF-3 у пациентов (нг/мл)

Периоды наблюдения, месяцы	Группа 1 (n = 48)	Группа 2 (n = 21)
Исходно	15,2 [15,0; 15,8]	29,3 [26,5; 29,7]
1	15,5 [15,0; 15,8]	20,7 [19,7; 21,2]
3	16,6 [16,0; 16,9]	15,6 [14,5; 15,6]
6	16,1 [15,8; 16,5]	14,8 [14,3; 15,3]
12	14,0 [13,8; 14,4]	14,8 [14,0; 14,4]
Сравнение в динамике dF= 4	$\chi^2 = 62,78; p < 0,001$	$\chi^2 = 66,84; p < 0,001$

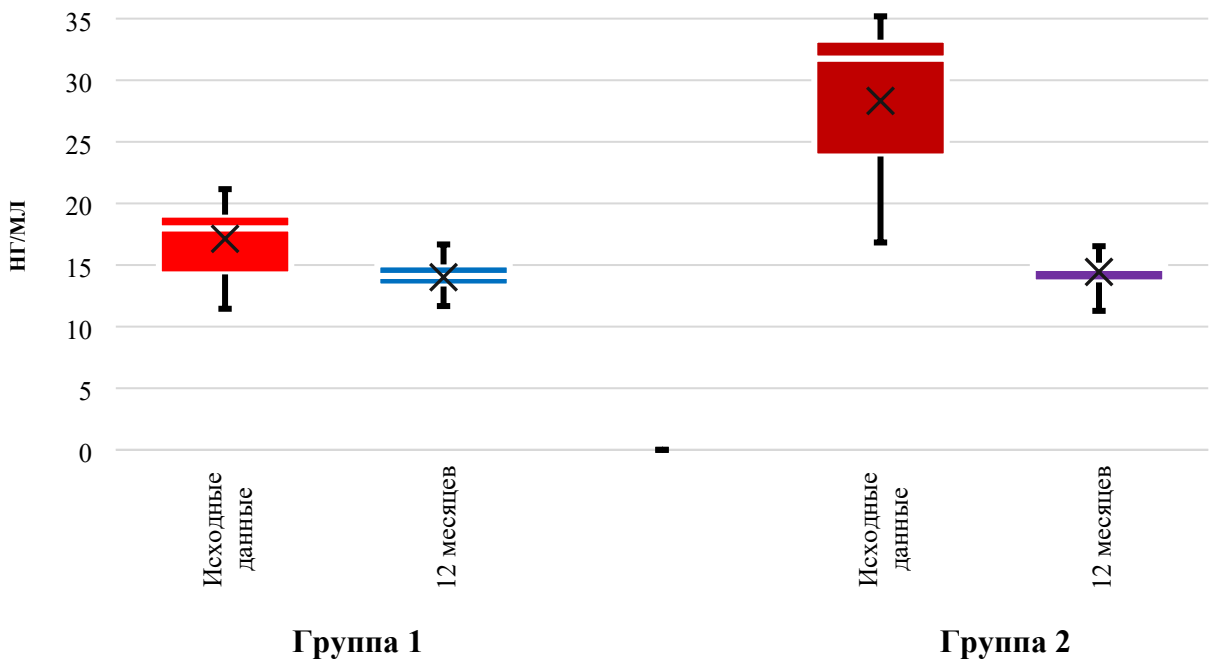


Рисунок 3. Уровни трефоилового фактора-3 в сыворотке крови

Таблица 7. Уровни ЛДГ в моче пациентов (нг/мл)

Периоды наблюдения, месяцы	Группа 1 (n = 48)	Группа 2 (n = 21)
Исходно	10,0 [9,5; 10,8]	22,1 [21,6; 22,7]
1	14,1 [13,9; 14,7]	11,8 [11,4; 12,8]
3	12,8 [12,4; 13,3]	10,5 [9,8; 10,6]
6	11,0 [10,9; 11,3]	11,5 [11,4; 12,1]
12	10,4 [10,1; 10,8]	10,8 [10,7; 11,4]
Сравнение в динамике dF= 4	$\chi^2 = 60,75; p < 0,001$	$\chi^2 = 49,37; p < 0,001$

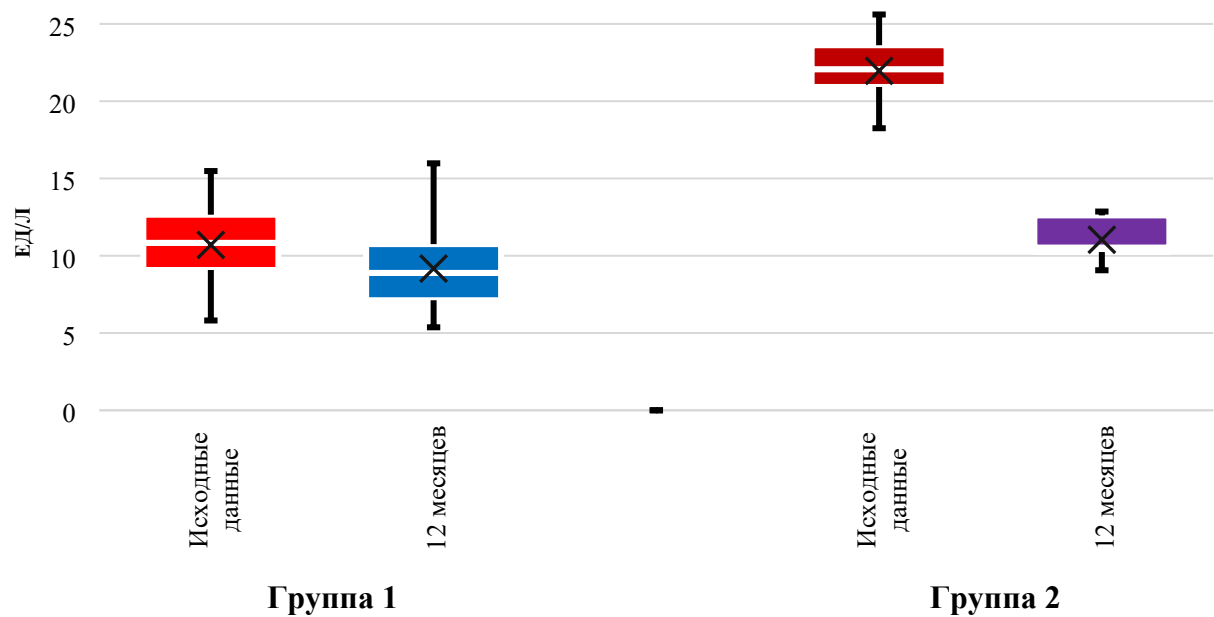


Рисунок 4. Уровни ЛДГ мочи у пациентов

Таблица 8. Динамика уровней Clusterin в моче (нг/мл)

Периоды наблюдения, месяцы	Группа 1 (n = 48)	Группа 2 (n = 21)
Исходно	5,7 [5,1; 7,0]	6,3 [6,2; 6,8]
1	4,8 [4,5; 5,6]	3,2 [2,8; 3,3]
3	3,0 [2,7; 3,2]	3,3 [2,9; 3,3]
6	2,2 [2,1; 2,7]	2,5 [2,3; 2,6]
12	1,5 [1,4; 1,5]	2,1 [2,0; 2,2]
Сравнение в динамике dF= 4	$\chi^2 = 154,37; p < 0,001$	$\chi^2 = 55,12; p < 0,001$

поставимы с показателем в группе 1, что может свидетельствовать о благоприятном устранении обструкции нижних мочевых путей посредством выполнения ТУР простаты.

Динамика уровней ЛДГ в моче пациентов представлена в таблице 7. Значение ЛДГ у пациентов с умеренно-выраженными СНМП (группа 1) возросло через 1 месяц наблюдения, но затем в ходе наблюдения снижалось ($p < 0,05$). В группе 2 показатель постепенно высоко достоверно снизился ($p < 0,001$). Динамику показателя ЛДГ в ходе

диспансерного наблюдения пациентов с тяжёлой степенью СНМП / ГПЖ, вероятно, можно объяснить ликвидацией обструкции мочевыводящих путей.

Изменения уровней Clusterin в моче с течением времени у пациентов представлены в таблице 8. К окончанию периода наблюдения показатели Clusterin достоверно снизились у пациентов групп 1 и 2 (рис. 5). Приведённые данные свидетельствуют о вероятном влиянии тяжести проявлений СНМП / ГПЖ на высокие показатели Clusterin у больных.

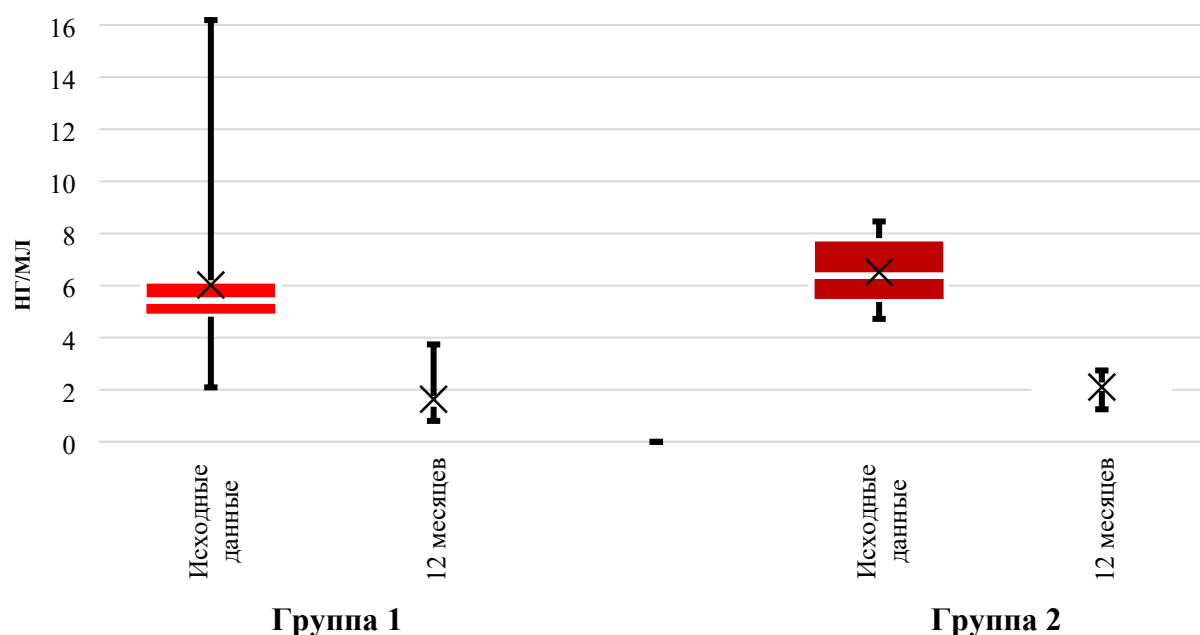


Рисунок 5. Уровни Clasterin в моче

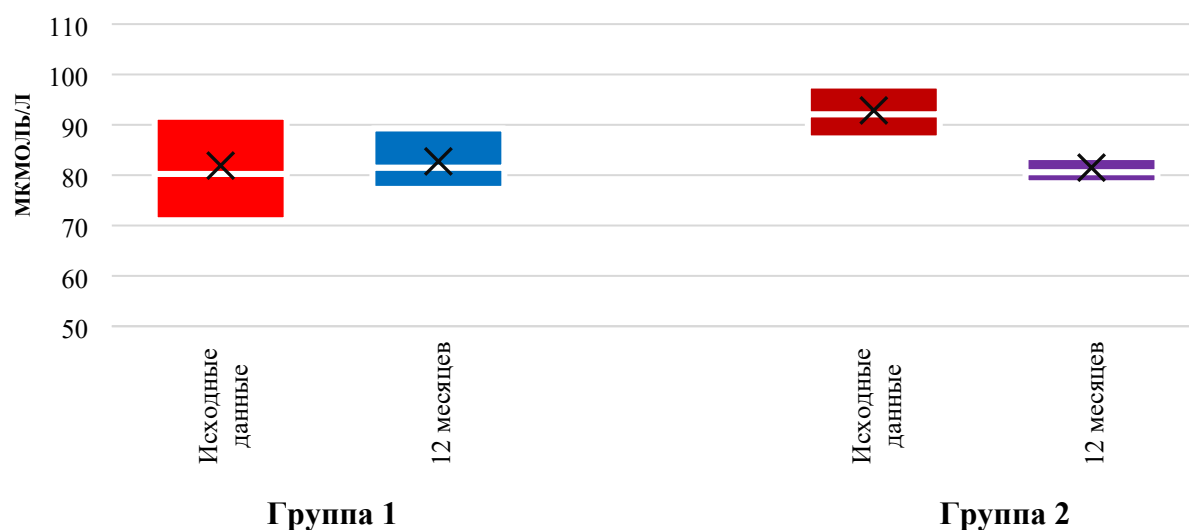


Рисунок 6. Уровни креатинина сыворотки крови

В ходе исследования также была проведена сравнительная оценка уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Уровень креатинина в сыворотке крови у пациентов группы 1 снизился за 12 месяцев. Значения уровня креатинина у пациентов группы 2 было исходно выше, но к окончанию периода исследования отмечено достоверное снижение (рис. 6).

Значения СКФ в группе 1 практически не изменились за 12 месяцев. В группе 2 показатель исходно был ниже, чем в группе 1, но к 12 месяцам наблюдения статистически значимо повысился (рис. 7).

Обсуждение

Поиск потенциальных биомаркеров, отражающих изменения почек при СНМП / ГПЖ, представляет научный и практический интерес. Экспериментальные работы, посвящённые данному направлению, уже выявили несколько потенциально ценных субстратов, претендующих на роль биомаркеров.

Доказан факт прогрессирования пузырно-мочеточникового рефлюкса при инфравезикальной обструкции (ИВО) с исходом в снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) за счёт нарастания

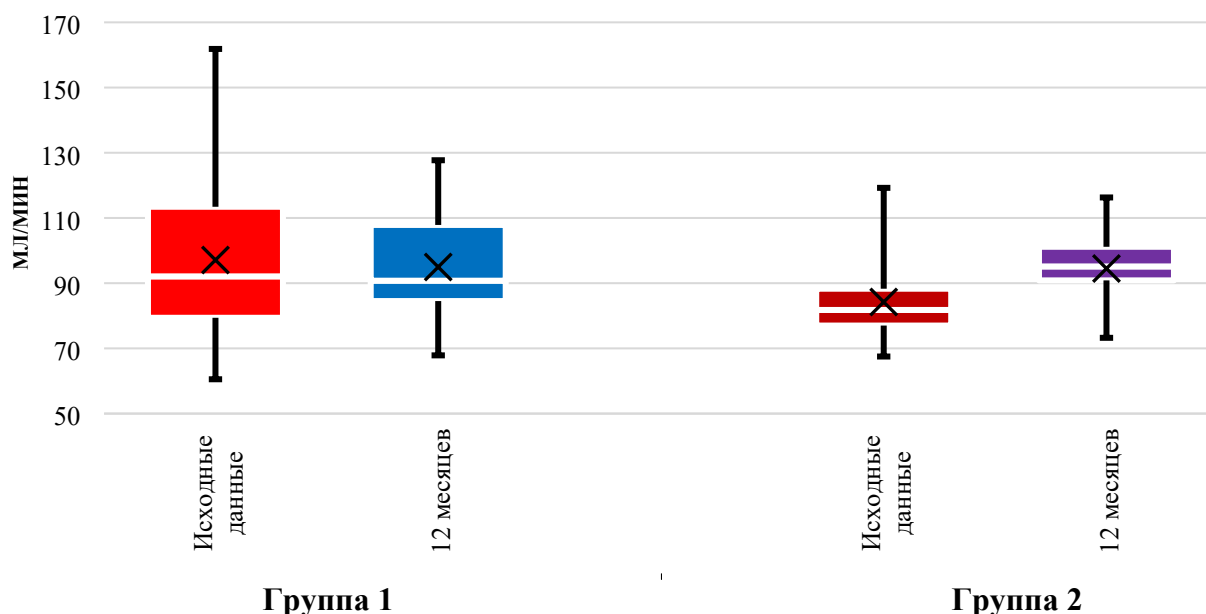


Рисунок 7. Уровни скорости клубочковой фильтрации

гидронефротической трансформации. Р.Э. Амдий и соавт. (2012) продемонстрировали, что повышение показателей мочевины и креатинина связаны с дилатацией чашечно-лоханочной системы, а динамика СКФ в большей степени определяется степенью сокращения гладкомышечных волокон мочевого пузыря, чем тяжестью ИВО [31]. Немаловажную роль в нарушении уродинамики играет наличие внутрипузырной протрузии («средней доли») простаты в мочевой пузырь. Необходимо учитывать естественные процессы старения организма, что проявляется снижением количества нефронов в почечной ткани (на 48%), и, как следствие, снижение функциональных и адаптивных возможностей почек [32].

Степень нарушения почечной функции, как правило, оценивают исходя из концентрации сывороточного креатинина или цистатина С, что в определённой степени позволяет выявить развитие хронической болезни почек (ХБП) [33, 17]. Ряд авторов указывает на недостаточную степень объективности формул расчёта, основанных на уровнях цистатина С и креатинина, для правильной классификации стадий ХБП [34, 35]. Известно, что дисфункция нефронов (менее 50%) может не отражаться на уровне креатинина. По мнению A.J. Branten et al. (2005), сывороточный креатинин служит ненадёжным маркером оценки степени нарушения СКФ, поскольку его концентрация зависит

от множества факторов, а повышенная канальцевая секреция креатинина у некоторых пациентов с дисфункциональными почками может давать ложноотрицательный результат [36]. Данные, представленные D. Geißer et al. (2023), продемонстрировали преимущество использования цистатина С в сравнении с сывороточным креатинином, в диагностике ХБП у пациентов пожилого возраста [37]. Таким образом, изменение концентрации биомаркеров (цистатина С), чувствительных к повреждению и снижению функции почек, наступает раньше, чем изменяются уровни креатинина, что позволяет использовать эти показатели для ранней и точной оценки изменений функции почек [22, 23]. Однако общепризнанных биомаркеров подобного рода, официально одобренных и внедрённых в клиническую практику, на сегодняшний день не существует.

В рамках традиционного диагностического протокола пациентам с СНМП / ГПЖ проводят общеклинические методики исследования с оценкой уровня простатспецифического антигена и его фракций, биохимических показателей сыворотки крови. В проекте клинических рекомендаций, рассматривающих алгоритм диагностики повреждений почек различной этиологии [38], предлагается использовать разные биомаркеры: цистатин С сыворотки крови и мочи, IGFBP 7, остеопонтин, фак-

тор роста опухолей $\beta 1$ и ряд других молекул, отражающих изменения различных участков нефронов. В данной работе нами исследованы уже используемые в нефрологической практике (цистатин С, IGFBP7) и экспериментальные (TFF-3, ЛДГ, Clusterin) показатели.

Приведённые данные собственных исследований демонстрируют степень влияния тяжёлых СНМП (ИВО) на фоне ГПЖ на функциональное состояние почек, что можно измерить количественно в лабораторных условиях. Проведён анализ динамики уровней биомаркеров сыворотки крови и мочи, позволяющий судить о наличии дисфункции почек на фоне СНМП / ГПЖ. Из спектра определяемых субстратов выбраны следующие: IGFBP7, цистатин С, TFF-3, Clusterin, ЛДГ. В результате динамического наблюдения пациентов (12 месяцев) определено, что уровень IGFBP7 достоверно снижался у пациентов с тяжёлыми проявлениями СНМП; у пациентов с умеренно выраженными СНМП исходное значение показателя было ниже, что коррелирует с менее выраженной дисфункцией мочевых путей.

Значение цистатина С было изначально выше у пациентов с тяжёлыми нарушениями мочеиспускания, но после оперативного устранения инфравезикальной обструкции и коррекции СНМП показатель прогрессивно снижался в течение периода наблюдения. В противовес этому при терапии умеренно выраженных СНМП отмечена своеобразная динамика значений этого вещества. Концентрация TFF-3 оказалась ниже у пациентов группы 1 с незначительной динамикой в ходе исследования. В группе 2 отмечен максимальный показатель TFF-3 у пациентов до операции с прогрессивным его снижением в динамике.

При сравнении динамики изменения уровня рассмотренных биомаркеров с классическими методами оценки почечной функции отмечаются разной степени силы корреляционные связи: прямые с уровнем креатинина и обратные с СКФ. На фоне проведённого лечения отмечается уменьшение количества пациентов с регистрируемыми ультразвуковыми признаками дилатации чашечно-лоханочной системы.

Исследование биомаркеров мочи представляет не только научный, но и клинический интерес у пациентов с СНМП / ГПЖ

на амбулаторно-поликлиническом этапе. Концентрация Clusterin повышена в моче пациентов исходно и значительно уменьшилась в обеих группах к завершению исследования, с наиболее выраженным снижением у пациентов группы 1 и стабилизацией показателя у пациентов группы 2. Исходное значение ЛДГ двукратно превышало показатели в группе 2, прогрессивно снижаясь после хирургической коррекции ИВО, что позволяет расценивать ЛДГ в качестве перспективного маркера для оценки дисфункции почек.

Полученные результаты позволяют предположить потенциальную диагностическую ценность ряда субстратов для диагностики степени тяжести почечного повреждения при ГПЖ в рутинной клинической практике. Изменения концентрации биомаркеров могут послужить основой для индивидуализированной диагностической модели прогнозирования изменений функции почек, сопровождающихся СНМП у мужчин пожилого возраста. На основании полученных данных проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ значений и разработана программа ЭВМ: «Приложение для ранней диагностики нарушения функции почек при гиперплазии простаты» (Регистрационное свидетельство RU 2024685942 от 02.11.2024 г.). При изучении итогов использования данной модели в группе пациентов с СНМП чувствительность составила 78%, специфичность — 81%, точность диагностики — 78%.

Заключение

Применение биомаркеров для диагностики состояния почек при СНМП / ГПЖ разной тяжести наравне с традиционными методами диагностики представляется перспективным направлением научного поиска. Приведённые данные позволяют рассматривать биомаркеры как дополнительные методы диагностики нарушений функции почек, ассоциированные с нарушениями мочеиспускания и ИВО. Данный подход не исключает, но дополняет результаты традиционных диагностических подходов: эндоскопических, уродинамических, лучевых методов исследования пациентов. Исследование уровня лабораторных маркеров состояния почек у пациентов с СНМП / ГПЖ демонстрирует результаты оценки малоизученной области познания.

Список литературы | References

1. Земскова С, Шабунина В, Гертнер Л, Мухин В, Ильина Е, Корякин А. Влияние консервативного и оперативного лечения заболеваний мочеполювых органов на иммунологическую реактивность пациентов. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2010;3(4):408-414. Zemskova S.S., Shabunina V.I., Gertner L.V., Muchin V.B., Iljina E.B., Korjakin A.V. Influence of surgical and conservative treatment of diseases urogenital at reactivity immunologic of patients. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2010;3(4):408-414. (In Russian). DOI: 10.18499/2070-478X-2010-3-4-408-414
2. Vasconcelos CTM, Gomes MLS, Geoffrion R, Saboia DM, Bezerra KC, Vasconcelos Neto JA. Pessary evaluation for genital prolapse treatment: From acceptance to successful fitting. *Neurol Urodyn*. 2020;39(8):2344-2352. DOI: 10.1002/nau.24493
3. Аполихин О.И., Комарова В.А., Никушина А.А., Сивков А.В. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008-2017 гг. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;2:4-13. Apolihin O.I., Komarova V.A., Nikushina A.A., Sivkov A.V. Prostate diseases in the Russian Federation: statistical data for 2008-2017. *Experimental and clinical urology*. 2019;4:114-121. (In Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12
4. Коротеев М.А., Кореньков Д.Г., Михайличенко В.В. Ранняя профилактика инфекционно-воспалительных осложнений трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Андрология и генитальная хирургия*. 2008(2):55-61. Koroteev M.A., Korenkov D.G., Mikhailichenko V.V. Early prevention of infectious and inflammatory complications of transurethral resection of benign prostatic hyperplasia. *Andrology and Genital Surgery*. 2008(2):55-61. (In Russian).
5. Wong A, Mahmalji W. The role of Rezūm™ team ablation of the prostate in the treatment of patients with acute urinary retention secondary to benign prostatic hyperplasia. A single center, single surgeon case series and literature review. *Aging Male*. 2020;23(5):1620-1626. DOI: 10.1080/13685538.2021.1901273
6. Дударев В.А., Кошмелев А.А., Старцев В.Ю. Частота и причины осложнений гиперплазии предстательной железы, по данным исследования жителей региона России (Забайкальский край). *Забайкальский медицинский вестник*. 2017;2:161-169. Dudarev V.A., Koshmelev A.A., Starcev V.Yu. Frequency and causes of complications of benign prostatic hyperplasia, by the research of residents of the region of Russia (Zabaykalsky territory). *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2017;2:161-169. (In Russian). eLIBRARY ID: 29409312; EDN: YTOQZV
7. Старцев В.Ю., Дударев В.А., Кошмелев А.А. Причины осложнений гиперплазии предстательной железы у жителей региона России. *Урологические ведомости*. 2017;7(5):101-102. Startsev V.Yu., Dudarev V.A., Koshmelev A.A. Causes of complications of prostatic hyperplasia in residents of the Russian region. *Urology reports*. 2017;7(5):101-102. (In Russian). eLIBRARY ID: 29246515; EDN: YQAATP
8. Swavelly NR, Speich JE, Stothers L, Klausner AP. New Diagnostics for Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2019;14:90-97. DOI: 10.1007/s11884-019-00511-0
9. Cho KJ, Koh JS, Choi J, Kim JC. Changes in Adenosine Triphosphate and Nitric Oxide in the Urothelium of Patients with Benign Prostatic Hyperplasia and Detrusor Underactivity. *J Urol*. 2017;198(6):1392-1396. DOI: 10.1016/j.juro.2017.06.080
10. Дударев В.А., Старцев В.Ю. Факторы прогноза развития нарушений мочеиспускания при гиперплазии предстательной железы у мужчин пожилого возраста. *Урология*. 2018;(6):150-154. Dudarev V.A., Startsev V.Yu. Factors predicting the development of urinary tract disorders in prostatic hyperplasia in elderly men. *Urologija*. 2018;6:150-154. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2018.6.150-154
11. Gharaee-Kermani M, Macoska JA. Promising molecular targets and biomarkers for male BPH and LUTS. *Curr Urol Rep*. 2013;14(6):628-637. DOI: 10.1007/s11934-013-0368-z
12. Young S, Gasparetto A, Jalaeian H, Golzarian J. Biomarkers in the setting of benign prostatic hyperplasia-induced lower urinary tract symptoms: what an interventional radiologist needs to know. *Br J Radiol*. 2020;93(1114):20200484. DOI: 10.1259/bjr.20200484
13. Ma J, Gharaee-Kermani M, Kunju L, Hollingsworth JM, Adler J, Arruda EM, Macoska JA. Prostatic fibrosis is associated with lower urinary tract symptoms. *J Urol*. 2012;188(4):1375-1381. DOI: 10.1016/j.juro.2012.06.007
14. Rodriguez-Nieves JA, Macoska JA. Prostatic fibrosis, lower urinary tract symptoms, and BPH. *Nat Rev Urol*. 2013;10(9):546-550. DOI: 10.1038/nrurol.2013.149
15. Gheinani AH, Kiss B, Moltzahn F, Keller I, Bruggmann R, Rehauer H, Fournier CA, Burkhard FC, Monastyrskaya K. Characterization of miRNA-regulated networks, hubs of signaling, and biomarkers in obstruction-induced bladder dysfunction. *JCI Insight*. 2017;2(2):e89560. DOI: 10.1172/jci.insight.89560
16. Ахохов З.М., Исмаилов Р.С., Коган М.И. Роль микроРНК в качестве молекулярно-биологических маркеров дифференциации доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы. *Вестник урологии*. 2023;11(3):98-107. Akhokhov Z.M., Ismailov R.S., Kogan M.I. MicroRNAs as molecular biological markers of benign hyperplasia and prostate cancer differentiation. *Urology Herald*. 2023;11(3):98-107. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-98-107
17. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Федяков Р.П., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Черников Д.Ю., Елисеев Д.Э., Надточий О.Н., Сыромятникова Е.В. Ферментурия как маркер повреждения мочевого пузыря при острой задержке мочи. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012;1:20-23. Kirpatovskiy V.I., Mudraya I.S., Fedyakov R.P., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Chernikov D.U., Eliseev D.E., Nadtochy O.N., Syromyatnikova E.V. Enzymuria as a marker of bladder damage in acute urinary retention V. *Experimental and clinical urology*. 2012;1:20-23. (In Russian). eLIBRARY ID: 17775523; EDN: OYZNNP
18. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Моисеев В.С. Биомаркеры острого повреждения почек: современные представления и перспективы. *Терапевтический архив*. 2014;86(6):88-93. Kobalava ZhD, Villeval'de SV, Efremovtseva MA, Moiseev VS. Biomarkers of acute kidney injury: Current views and prospects. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(6):88-93. (In Russian). eLIBRARY ID: 22372998; EDN: SVPHNF
19. Кирпатовский В.И., Орлова Е.В., Харламова Л.А., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Фролова Е.В. Значимость динамического определения концентрации цистатина С в крови как маркера риска перехода острого повреждения почек в хроническую почечную недостаточность и эффективности нефропротективной терапии. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021;14(4):20-29. Kirpatovskiy V.I., Orlova E.V., Kharlamova L.A., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Frolova E.V. The significance of dynamic detection of Cystatin C concentration in the blood as a marker of the risk of transition of acute kidney injury to chronic renal failure and the effectiveness of nephroprotective therapy. *Experimental and Clinical Urology*. 2021;14(4):20-29. (In Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-4-20-29
20. Mello MF, de Bessa J Júnior, Reis ST, Kondo EY, Yu L, Dénes FT, Lopes RI. Evaluating TIMP-2 and IGFBP-7 as a predictive tool for kidney injury in ureteropelvic junction obstruction. *Int Braz J Urol*. 2022;48(2):284-293. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0340

21. Nalesso F, Cattarin L, Gobbi L, Fragasso A, Garzotto F, Calò LA. Evaluating Nephrocheck® as a Predictive Tool for Acute Kidney Injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020;13:85-96. DOI: 10.2147/IJNRD.S198222
22. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2008;241:89-94. DOI: 10.1080/00365510802150158
23. Прокопьева Н. Э., Новикова В.П. Современные биомаркеры повреждения почек. *Медицина: теория и практика.* 2018;3(3 приложен):29-35. Prokopyeva N.E., Novikova V.P. Recent biomarkers of renal injury. *Medicine: Theory and Practice,* 3(3 app), 29-35. (In Russian) eLIBRARY ID: 36546415; EDN: YPUYRT
24. Astor BC, Köttgen A, Hwang SJ, Bhavsar N, Fox CS, Coresh J. Trefoil factor 3 predicts incident chronic kidney disease: a case-control study nested within the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Nephrol.* 2011;34(4):291-297. DOI: 10.1159/000330699
25. Tanaka K, Sugiyama H, Yamanari T, Mise K, Morinaga H, Kitagawa M, Onishi A, Ogawa-Akiyama A, Tanabe K, Eguchi J, Ohmoto Y, Shikata K, Wada J. Renal expression of trefoil factor 3 mRNA in association with tubulointerstitial fibrosis in IgA nephropathy. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(9):855-862. DOI: 10.1111/nep.13444
26. Rinnert M, Hinz M, Buhtz P, Reiher F, Lessel W, Hoffmann W. Synthesis and localization of trefoil factor family (TFF) peptides in the human urinary tract and TFF2 excretion into the urine. *Cell Tissue Res.* 2010;339(3):639-647. DOI: 10.1007/s00441-009-0913-8
27. Huang JX, Blaskovich MA, Cooper MA. Cell- and biomarker-based assays for predicting nephrotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(12):1621-1635. DOI: 10.1517/17425255.2014.967681
28. Jacobs RA, Meinild AK, Nordsborg NB, Lundby C. Lactate oxidation in human skeletal muscle mitochondria. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;304(7):E686-94. DOI: 10.1152/ajpendo.00476.2012
29. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:463-493. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615
30. Polyanska M, Arner A, Malmquist U, Uvelius B. Lactate dehydrogenase activity and isoform distribution in the rat urinary bladder: effects of outlet obstruction and its removal. *J Urol.* 1993;150(2 Pt 1):543-545. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35543-x
31. Амдий Р.Э., Аль-Шукри С.Х. Связь между уродинамическими показателями и функцией почек у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урологические ведомости.* 2012;2(1):12-15. Amdiy R.E., Al-Shukri S.K. Relation between urodynamic indexes and kidneys function in patients with benign prostate hyperplasia. *Urology reports* (St. - Petersburg). 2012;2(1):12-15. (In Russian). DOI: 10.17816/uroved2112-15
32. Rex N, Melk A, Schmitt R. Cellular senescence and kidney aging. *Clin Sci (Lond).* 2023;137(24):1805-1821. DOI: 10.1042/CS20230140
33. Lu CH, Wu HHH, Lin TP, Huang YH, Chung HJ, Kuo JY, Huang WJ, Lu SH, Chang YH, Lin ATL. Is intravesical prostatic protrusion a risk factor for hydronephrosis and renal insufficiency in benign prostate hyperplasia patients? *J Chin Med Assoc.* 2019;82(5):381-384. DOI: 10.1097/JCMA.000000000000088
34. Luis-Lima S, Escamilla-Cabrera B, Negrín-Mena N, Estupiñán S, Delgado-Mallén P, Marrero-Miranda D, González-Rinne A, Miquel-Rodríguez R, Cobo-Caso MÁ, Hernández-Guerra M, Oramas J, Batista N, Aldea-Perona A, Jorge-Pérez P, González-Alayón C, Moreno-Sanfiel M, González-Rodríguez JA, Henríquez L, Alonso-Pescoso R, Díaz-Martín L, González-Rinne F, Lavín-Gómez BA, Galindo-Hernández J, Sánchez-Gallego M, González-Delgado A, Jiménez-Sosa A, Torres A, Porrini E. Chronic kidney disease staging with cystatin C or creatinine-based formulas: flipping the coin. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(2):287-294. DOI: 10.1093/ndt/gfy086
35. Alaini A, Malhotra D, Rondon-Berrios H, Argyropoulos CP, Khitan ZJ, Raj DSC, Rohrscheib M, Shapiro JI, Tzamaloukas AH. Establishing the presence or absence of chronic kidney disease: Uses and limitations of formulas estimating the glomerular filtration rate. *World J Methodol.* 2017;7(3):73-92. DOI: 10.5662/wjm.v7.i3.73
36. Branten AJ, Vervoot G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(4):707-711. DOI: 10.1093/ndt/gfh719
37. Geißer D, Hetzel L, Westenfeld R, Boege F. Questionable Validity of Creatinine-Based eGFR in Elderly Patients but Cystatin C Is Helpful in First-Line Diagnostics. *Geriatrics (Basel).* 2023;8(6):120. DOI: 10.3390/geriatrics8060120
38. Клинические рекомендации «Острое повреждение почек». Ссылка активна на 11.09.2023. *Clinical guidelines "Acute kidney injury."* Accessyв September 11, 2023. (In Russian). https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf.

Сведения об авторах | Information about the authors

Владимир Юрьевич Старцев — д-р. мед. наук, профессор | **Vladimir Yu. Startsev** — Dr.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>; doc.urolog@gmail.com

Виктор Андреевич Дударев | **Viktor A. Dudarev**
<https://orcid.org/0000-0003-3174-6596>; zaburolog@gmail.com



Экспрессия рецепторов ангиотензина II второго типа и синдекана-1 при раке предстательной железы

© Елена А. Черногубова¹, Андрей В. Аветян², Микаел Б. Чибичян²,
Михаил И. Коган^{1, 2}

¹ Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук [Ростов-на-Дону, Россия]

² Ростовский государственный медицинский университет [Ростов-на-Дону, Россия]

Аннотация

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) остаётся актуальной проблемой современной онкоурологии в связи с высокими показателями заболеваемости и смертности.

Цель исследования. Оценить экспрессию рецепторов ангиотензина II второго типа (AT2-R) и синдекана-1 (CD138) при простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) и раке предстательной железы.

Материалы и методы. Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования использован материал полифокальных пункционных биопсий 20 мужчин: 10 мужчин — с ПИН-3, 10 мужчин — с РПЖ. Для ИГХ окрашивания использованы первичные антитела к AT2-R и антитела CD138 (клон MI 15), система визуализации EnVision FLEX. Постановка ИГХ реакций, интерпретация полученных результатов проведена по общепринятым правилам.

Результаты. Результаты исследования показали, что дефицит AT2-R увеличивается в ряду ПИН-3 — РПЖ. В опухолевых клетках при РПЖ отмечалась слабая экспрессия AT2-R либо её отсутствие, при этом локализация рецептора AT2-R — ядерная. При ПИН-3 экспрессия синдекана-1 локализовалась на мембране базальных клеток и базолатеральной стороне секреторных эпителиальных клеток, без экспрессии в прилегающей строме, при этом уровень экспрессии синдекана-1 всегда оставался высоким. При РПЖ мембранная экспрессия синдекана-1 сохранялась. При уменьшении или отсутствии ядерной экспрессии AT2-R в ткани рака простаты с повышением ISUP уровень экспрессии синдекана-1 снижался.

Заключение. Впервые показано одновременное снижение уровней экспрессии AT2-R и синдекана-1 при РПЖ. Комплексное определение уровней экспрессии рецепторов ангиотензина II второго типа и синдекана-1 является, по-видимому, перспективным для разработки диагностических и прогностических маркеров инициации и развития рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы; простатическая интраэпителиальная неоплазия; рецепторы ангиотензина II второго типа; синдекан-1

Финансирование. Публикация подготовлена в рамках реализации Государственного задания ЮНЦ РАН, № госрегистрации 122020100304-5.

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 Комиссией по биоэтике Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук» (ЮНЦ РАН) (Протокол № 3 от 07 июля 2023 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: М.И. Коган — концепция исследования, анализ исследования, написание текста рукописи; М.Б. Чибичян — разработка дизайна исследования, анализ данных, обзор публикаций, написание текста рукописи; Е.А. Черногубова — обзор публикаций, анализ данных, написание текста рукописи; А.В. Аветян — сбор и анализ данных, статистическая обработка данных.

✉ **Корреспондирующий автор:** Микаел Бедросович Чибичян; michel_dept@mail.ru

Поступила в редакцию: 03.04.2024. **Принята к публикации:** 08.10.2024. **Опубликована:** 26.10.2024.

Для цитирования: Черногубова Е.А., Аветян А.В., Чибичян М.Б., Коган М.И. Экспрессия рецепторов ангиотензина II второго типа и синдекана-1 при раке предстательной железы. *Вестник урологии*. 2024;12(5):45-54. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-45-54.

Expression of angiotensin II type 2 receptors and syndecan-1 in prostate cancer

© Elena A. Chernogubova¹, Andrei V. Avetyan², Mikael B. Chibichyan²,
Mikhail I. Kogan^{1, 2}

¹ Federal Research Centre the Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences [Rostov-on-Don, Russian Federation]

² Rostov State Medical University [Rostov-on-Don, Russian Federation]

Abstract

Introduction. Prostate cancer (PCa) remains an urgent problem of modern oncological urology due to high morbidity and mortality rates.

Objective. To evaluate the expression of angiotensin II type 2 receptor (AT2-R) and syndecan-1 (CD138) receptors in prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and PCa.

Materials & methods. For the immunohistochemical (IHC) study, the prostate biopsy cores of 20 men was used: 10 men with PIN, 10 men with PCa. Primary antibodies to AT2-R and CD138 antibodies were used for IHC staining, the EnVision FLEX imaging system. Formulation of IHC reactions, interpretation of the results obtained were carried out according to generally accepted rules.

Results. The results of the study showed that AT2-R deficiency increases in the range of PIN-3 – PCa. Mild AT2-R expression or its absence was noted in tumor cells with PCa, while the AT2-R localisation was nuclear. In PIN-3, the expression of syndecan-1 was localised on the membrane of basal cells and the basolateral side of secretory epithelial cells, without expression in the adjacent stroma, while the expression level of syndecan-1 always remained high. In PCa, the membrane expression of syndecan-1 was preserved. With a decrease or absence of AT2-R nuclear expression in PCa tissue with an increase in ISUP, the expression level of syndecan-1 decreased.

Conclusion. Simultaneous decrease in the expression levels of AT2-R and syndecan-1 in PCa has been demonstrated for the first time. A comprehensive determination of the expression levels of AT2-R and syndecan-1 seems to be promising for the development of diagnostic and prognostic markers of PCa initiation and development.

Keywords: prostate cancer; prostatic intraepithelial neoplasia; angiotensin II type 2 receptors; syndecan-1.

Financing. The publication was prepared as part of the State assignment of the Federal Research Center the Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (State Registration No. 122020100304-5). **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 Bioethics Commission of the Federal Research Centre the Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (SSC RAS) (Protocol No. 3 dated July 07, 2023). **Informed consent.** All patients signed informed consent for participation in the study and processing of personal data.

Authors' contribution: M.I. Kogan — study concept, data analysis, drafting the manuscript; M.B. Chibichyan — study design development, data analysis, literature review, drafting the manuscript; E.A. Chernogubova — literature review, data analysis, drafting the manuscript; A.V. Avetyan — data acquisition and analysis, statistical data processing.

✉ **Corresponding author:** Mikael B. Chibichyan; michel_dept@mail.ru

Received: 04/03/2024. **Accepted:** 10/08/2024 **Published:** 10/26/2024.

For citation: Chernogubova E.A., Avetyan A.V., Chibichyan M.B., Kogan M. I. Expression of angiotensin II type 2 and syndecan-1 receptors in prostate cancer. *Urology Herald*. 2024;12(5):45-54. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-45-54.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) остается актуальной проблемой современной медицины в связи с высокими показателями заболеваемости и смертности [1, 2].

Диагностика рака предстательной железы в настоящее время опирается в основном на морфологические характеристики, при этом недостаточно учитываются фундаментальные молекулярные механизмы, лежащие в основе канцерогенеза. Простатическая интраэпителиальная неоплазия — облигатный предрак предстательной железы, сопровождающийся очаговой пролиферацией эпителия протоков и ацинусов простаты с образованием клеток с признаками атипии, однако при этом сохраняется интактным базальный слой, что отличает ПИН от аденокарциномы [3]. Молекулярные механизмы онкогенной трансформации предстательной железы неясны. Сочетание воспалительных, доброкачественных и злокачественных процессов в предстательной железе снижает чувствительность, специ-

фичность и диагностическую точность современных методов обследования.

Для рака предстательной железы параллельно исследуется несколько групп маркеров (диагностические, прогностические), позволяющие оценить степень злокачественности опухоли и риски прогрессии болезни. Для ранней диагностики РПЖ перспективным является определение, в каких случаях ПИН имеет потенциал к прогрессированию в клинически значимый РПЖ, а в каких останется индолентным гистопатологическим процессом. Анализ молекулярных механизмов канцерогенеза при раке предстательной железы может позволить идентифицировать диагностически значимые молекулярные маркеры детекции РПЖ, что повысит эффективность диагностики заболевания.

Ранее нами установлено, что активация локальной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) вовлечена в патогенез простатической пролиферации — РПЖ, гиперплазии предстательной железы и простатической

интраэпителиальной неоплазии (ПИН) [4, 5]. РАС представляет собой физиологический путь, способствующий пролиферации опухолевых клеток, ангиогенезу и воспалительной реакции в опухолевой ткани. В тканях простаты экспрессированы все основные компоненты РАС: ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), рецепторы ангиотензина первого (AT1-R) и второго типов (AT2-R), ангиотензин II (Анг. II). Важное значение в реализации ответа клетки на действие ангиотензина II — основного эффекторного пептида РАС — имеет соотношение AT1-R и AT2-R, способствующее изменению баланса между проапоптотическими и пролиферативными сигнальными путями. Предполагается, что AT1-R и AT2-R играют разные роли в канцерогенезе. Действие Анг. II через AT1-R связано с пролиферативным, антиапоптотическим, проангиогенным, провоспалительным и метастатическим действием, а также с блокировкой клеточного цикла в фазе G1, тогда как AT2-R — с замедлением роста опухоли, индукцией апоптоза и дифференциации, что определяет общее защитное и регенерирующее действие [6 – 8].

Синдекан-1 (syndecan 1; CD138) — трансмембранный протеогликан, который связывается со многими медиаторами патогенеза ряда заболеваний, регулирует широкий спектр физиологических и патологических процессов, таких как пролиферация клеток, миграция, воспаление, ремоделирование матрикса, заживление ран и онкогенез [9]. Синдекан-1 участвует в прогрессировании опухоли, контролируя пролиферацию, дифференцировку, адгезию и миграцию клеток [10].

Рецепторы ангиотензина II первого и второго типов принадлежат к классу рецепторов, сопряженных с G-белком. Синдекан-1 принадлежит к семейству

трансмембранных белков, выступающих корецепторами рецепторов, сопряженных с G-белком [11, 12]. В связи с этим перспективным представляется анализ роли коэкспрессии и взаимосвязи рецепторов ангиотензина II второго типа и синдекана-1 в механизмах онкогенной трансформации простаты.

Цель исследования: оценить экспрессию рецепторов ангиотензина II второго типа и синдекана-1 при предраковых и злокачественных новообразованиях в предстательной железе.

Материалы и методы

Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования использован материал полифокальных функциональных биопсий 20 мужчин. Группу 1 составили 10 мужчин с простатической интраэпителиальной неоплазией III степени (High-PIN), группу 2 – 10 мужчин с РПЖ (ISUP 1 – 2 — 8 пациентов, ISUP 3 – 4 — 2 пациента). Клиническая стадия РПЖ: cT1b — 1 больной, cT2a — 2 пациента, cT2c — 6 пациентов, cT3b — 1 больной.

Клиническая характеристика групп представлена в таблице.

По уровню воспаления в биоптатах и пальпируемому очагу в предстательной железе пациенты были однородны. Так, пальпируемый очаг при ПИН-3 не отмечался, а при РПЖ определялся у 1 пациента. Воспаление в предстательной железе при ПИН-3 и РПЖ отмечено у 7 и 4 пациентов соответственно.

Для ИГХ окрашивания использовали набор первичных антител Angiotensin II Type 2 Receptor (AT2-R), rabbit polyclonal, 1:100 (Abcam Ltd., Cambridge, UK) готовые к применению антитела CD138 (клон MI 15) и систему визуализации EnVision FLEX (Dako A/S, Glostrup, Denmark). Постановка ИГХ реакций, интерпретация полученных

Таблица. Клиническая характеристика групп, Me [LQ; UQ]

Table. Clinical characteristics of the groups, Me [LQ; UQ]

Показатели Indicators	Группа 1 Group 1 (n = 10)	Группа 2 Group 2 (n = 10)	p
Возраст, лет Age, years	64,0 [63,0; 69,0]	63,0 [59,0; 66,0]	> 0,05
Объём простаты, см ³ Prostate volume, cm ³	56,0 [33,0; 63,0]	47,0 [21,5; 71,0]	> 0,05
ПСА, нг/мл PSA, ng/ml	6,2 [4,8; 9,2]	7,6 [6,2; 8,9]	> 0,05
Индекс Глисона Gleason index		6,0 [6,0; 7,0]	

Примечание. n — количество случаев

Note. n — number of cases

результатов проведены по общепринятым правилам. Экспрессию AT2-R оценивали полуколичественным методом по Allred [13]. При оценке ИГХ реакции определяли долю клеток с окрашенными ядрами по формуле $TS = PS + IS$, где TS (Total Score) — общий балл; PS (Proportion Score) — по шкале от 1 до 3 (3 — максимальный балл); IS (Intensity Score) — по шкале от 1 до 5 (5 — максимальный балл). Уровень экспрессии синдекана-1 определяли по интенсивности ИГХ окрашивания: слабое (1% или менее окрашенных клеток) — 1+; умеренное (1–10% окрашенных клеток) — 2+ и интенсивное (10% или более окрашенных клеток) — 3+ [13].

Работы с биологическими материалами, полученными у пациентов, проведены в соответствии с Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice; GCP)¹. Исследование одобрено Комиссией по биоэтике Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук» (ЮНЦ РАН) (Протокол № 3 от 07 июля 2023 года).

Для поиска информации об известных и предсказанных белок-белковых взаимодействиях использовали базу данных STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes / Proteins).

Статистический анализ. Обработку полученных данных проводили с применением программного обеспечения Statistica 25 ("StatSoft Inc.", Tulsa, OK, USA). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [LQ; UQ] (LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль). Сравнительный анализ проводили с использованием U-критерия Mann-Whitney. Статистически достоверными считали различия на уровне $p < 0,05$ [14].

1 ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice, GCP) (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст). GOST R 52379-2005. Russian National Standard Good Clinical Practice (GCP) (approved by Order No 232-st of the Federal Agency on Technical Regulation and Metrology from September 27th, 2005). (In Russian).

Результаты

Экспрессия рецепторов ангиотензина II второго типа в группе 1 (TS — $7,23 \pm 0,18$ [6,0; 8,0]) значительно превышает таковую в группе 2 (TS — $2,52 \pm 0,16$ [2,0; 3,0]), ($p < 0,05$). Таким образом установлено, что экспрессия AT2-R в ткани предстательной железы снижалась в ряду ПИН — РПЖ. Максимальная экспрессия AT2-R в ткань предстательной железы отмечена при ПИН-3 (рис. 1А), минимальная — при РПЖ (рис. 1В). В опухолевых клетках при РПЖ отмечалась слабая экспрессия AT2-R либо его отсутствие, при этом локализация рецептора AT2-R — ядерная.

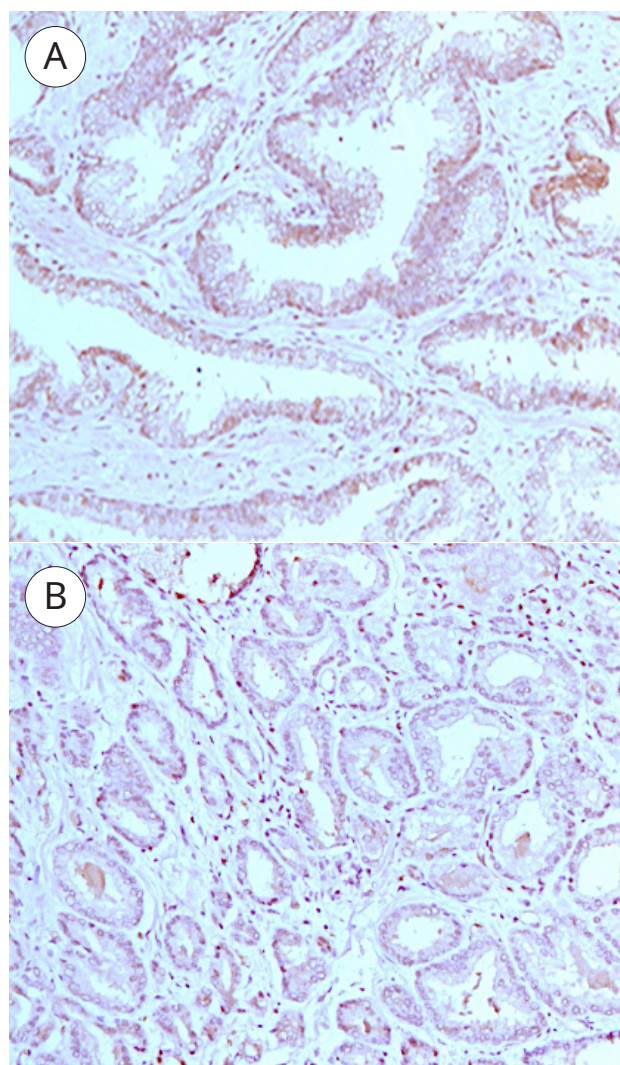


Рисунок 1. Экспрессия рецепторов ангиотензина II второго типа при ПИН-3 и РПЖ: А — ПИН-3 (x 200); В — РПЖ (x 200)

Figure 1. Expression of angiotensin II type 2 receptors in PIN-3 and prostate cancer: A — PIN-3 (x 200); B — prostate cancer (x 200)

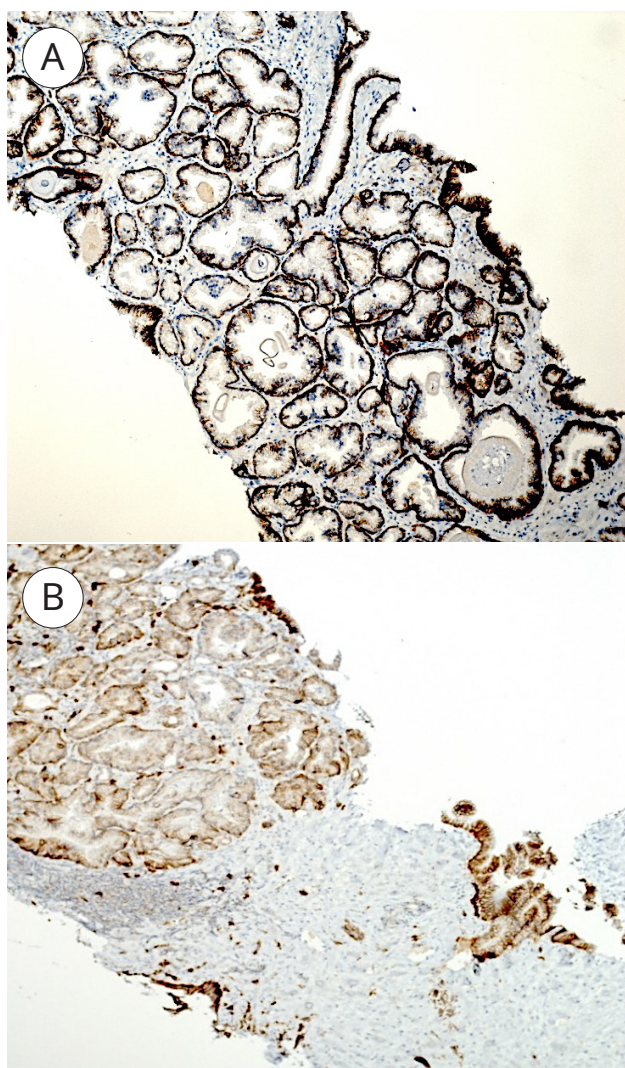


Рисунок 2. Экспрессия синдекана-1 при ПИН-3 и РПЖ: А — ПИН-3 (x 100); В — РПЖ (x 100)

Figure 2. Expression of syndecan-1 in PIN-3 and prostate cancer: A — PIN-3(x 100); B — prostate cancer (x 100)

В норме окрашивание CD138 предстательной железы ограничено базальными клетками. При ПИН-3 экспрессия синдекана-1 локализована на мембране базальных клеток и базолатеральной стороне секреторных эпителиальных клеток, без экспрессии в прилегающей строме, а уровень экспрессии синдекана-1 при ПИН-3 всегда является высоким (рис. 2А).

Так, при ПИН-3 высокая экспрессия синдекана-1 (3+) отмечена у 9 пациентов, у 1 — умеренная (2+). При РПЖ отмечено резкое снижение экспрессии синдекана-1, слабое (1+) ИГХ окрашивание отмечено у 6 пациентов, умеренное (2+) — у 4 (рис. 2Б).

При РПЖ имеет место мембранная экспрессия синдекана-1, но при уменьше-

нии или отсутствии ядерной экспрессии AT2-R в ткани рака простаты, а также в связи с повышением ISUP, уровень экспрессии синдекана-1 снижен.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что экспрессия рецепторов ангиотензина II второго типа снижается в ряду ПИН-3 – РПЖ. Необходимо отметить, что большинство эффектов ангиотензина II реализуется через активацию рецепторов ангиотензина II первого типа, тогда как рецепторы AT2-R являются негативными регуляторами сигнальных путей, зависимых от AT1-R. Проонкогенное влияние РАС опосредуется преимущественно через ангиотензин II-AT1-R-зависимый сигналинг, который в опухолевых и окружающих опухоль клетках направлен на ускорение процесса пролиферации и переходу к злокачественности, а также вовлечён в модулирование ангиогенеза [15, 16]. Существенных различий в количестве и распределении рецептора ангиотензина II первого типа при доброкачественной гиперплазии, высокодифференцированной простатической интраэпителиальной неоплазии и аденокарциноме предстательной железы, по данным других исследователей, не обнаружено [17]. Следовательно, более высокий уровень экспрессии AT2-R при ПИН-3 препятствует онкогенной трансформации простаты, а нарастающий дефицит AT2-R в ткани предстательной железы при РПЖ является одной из причин преобладания процессов, стимулирующих канцерогенез.

Синдеканы — небольшое семейство из четырёх трансмембранных протеогликанов млекопитающих. Синдеканы имеют сходную структурную организацию, состоят из N-концевого эктодомена, одного трансмембранного домена и С-концевого цитоплазматического домена. Синдекан-1 связывает многие медиаторы, играющие важную роль в патогенезе ряда заболеваний, в том числе и онкологических. Синдекан-1 модулирует рекрутирование лейкоцитов, пролиферацию и инвазию раковых клеток, ангиогенез, ремоделирование матрикса [9]. Синдекан-1 — неотъемлемый компонент внеклеточного матрикса — связывает цитокины и факторы роста, участвующие в модуляции микроокружения опухоли [9].

В норме экспрессия синдекана-1 в предстательной железе ограничена базальными клетками. В нормальных, неизменённых клетках синдекан-1 иммуногистохимическим методом выявляется на мембранах эпителиальных клеток с преимущественной базолатеральной локализацией. При РПЖ с ядерной экспрессией AT2-R выраженная мембранная экспрессия синдекана-1 сохраняется. Необходимо отметить, что рецепторы, сопряжённые с G-белками, в норме локализуются на мембране клеток. Нами же описан необычный — ядерный — характер экспрессии AT2-R. Наличие рецепторов ангиотензина II второго типа в ядрах опухолевых клеток, по-видимому, свидетельствует о переходе на другой путь регуляции при раке простаты. Активация G-белков при связывании рецепторов с лигандом (в нашем случае — с ангиотензином II) приводит к формированию клеточного ответа, причём его регуляция осуществляется аутокринным и паракринным путём. До последнего времени считалось, что этот способ межклеточной сигнализации характерен для тирозинкиназных рецепторов. Синдекан-1 служит важным корецептором для тирозинкиназных рецепторов и некоторых рецепторов, сопряжённых с G-белком. Связывая внеклеточные молекулы, он служит рецептором, который может приводить к передаче сигнала [11, 12].

При РПЖ снижение ядерной экспрессии AT2-R или её отсутствие ассоциировано с низким уровнем экспрессии синдекана-1. Это свидетельствует также об уменьшении связи опухолевых клеток с компонентами межклеточного матрикса, что потенциально может приводить к более быстрому метастазированию и, как следствие, к неблагоприятному прогнозу при РПЖ. Необходимо отметить, что установлена связь между синдеканами и актиновым цитоскелетом. Так, экто- и цитоплазматические домены отвечают за взаимодействие с молекулами внеклеточного матрикса и внутриклеточными киназами соответственно. Эти взаимодействия указывают на то, что синдеканы являются ключевыми молекулами, участвующими в инициации и прогрессировании рака [18, 19].

С учётом одновременного уменьшения экспрессии AT2-R в ядрах и синдекана-1 на мембранах опухолевых клеток можно сделать предположение о том, что син-

декан-1, вероятно, выступает в качестве гена-супрессора опухолевого роста при РПЖ, а уровни экспрессии рецепторов ангиотензина II второго типа и синдекана-1 являются лимитирующими факторами онкогенной трансформации предстательной железы.

Одной из причин снижения мембранной экспрессии синдекана-1 является, по-видимому, удаление его эктодомена с поверхности мембраны, в результате чего образуется так называемый «растворимый» синдекан. Подобное удаление, или шеддинг, с последующим восстановлением — важная характеристика синдеканов [20]. Механизм шеддинга в настоящее время не полностью изучен, но недавно был описан новый механизм, в котором матриксная металлопротеиназа 9 (MMP-9) усиливает шеддинг синдекана-1 [20]. Концентрация «растворимого» синдекана-1 в норме низкая. Повышенная цитоплазматическая экспрессия синдекана-1 ассоциирована с агрессивными формами рака предстательной железы и является независимым предиктором биохимического рецидива [21]. Оценка уровня растворимого синдекана-1 может быть многообещающим инструментом для стратификации риска и мониторинга терапии [22]. Таким образом, цитоплазматическая экспрессия синдекана-1 является сильным и независимым предиктором неблагоприятного прогноза при раке предстательной железы.

Показано также, что синдекан-1 способствует канцерогенезу предстательной железы, поддерживая стабильность клеток, инициирующих образование опухоли при раке предстательной железы [10, 23]. Синдекан-1 играет непосредственную роль в связывании факторов роста и стимулировании миграции клеток, а его экспрессия связана с развитием биохимического рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии [23]. Необходимо отметить, что синдекан-1 — многообещающий предиктивный и прогностический маркер рака предстательной железы, однако на сегодняшний день проведено слишком мало исследований, позволяющих определить его клиническое применение.

Ранее нами было установлено, что активность АПФ в секрете предстательной железы и уровень экспрессии AT2-R также являются перспективными прогностиче-

скими маркерами клинически агрессивных форм РПЖ. Увеличение активности АПФ на ранних этапах развития рецидива РПЖ приводит к накоплению Анг. II, при этом наличие AT2-R, по-видимому, является лимитирующим фактором развития агрессивных форм РПЖ [24, 25]. Это позволяет предполагать, что AT2-R обладают протективными свойствами при рецидиве РПЖ.

Дифференциальная экспрессия AT2-R и синдекана-1 в предраковых и злокачественных новообразованиях предстательной железы позволяет предположить, что эти белки играют важную роль в патогенезе РПЖ и прогрессировании заболевания. Дефицит рецепторов ангиотензина II второго типа и синдекана-1, по-видимому, является одной из метаболических основ онкогенной трансформации простаты. Синхронность изменения уровней экспрессии AT2-R и синдекана-1 свидетельствует о существовании общего механизма регуляции разных сигнальных путей в патогенезе прогрессии РПЖ.

Используя базу данных STRING, мы идентифицировали сеть потенциальных взаимодействий для AT2-R и синдекана-1, которые могут быть вовлечены в патогенез РПЖ (рис. 3). Программа STRING использует коммерческие и общедоступные базы данных по сигнальным, регуляторным и метаболическим путям. Построена сеть белок-белковых взаимодействий на основе данных о прямых физических взаимодействиях между белками, которые могут быть получены в экспериментах *in vitro* или *in vivo* либо могут быть предсказаны с помощью компьютерных методов [26]. Сеть представлена в виде ненаправленного графа, где белки представляют собой вершины, а взаимодействия между ними являются рёбрами, цвет линий между белками обозначает различные типы доказательств взаимодействия.

В результате поиска естественных кластеров на основе стохастического потока было выделено два кластера: белки ренин-ангиотензиновой системы и белки, важные для метаболизма РПЖ.

РАС включает протеолитические ферменты, вовлечённые во взаимопревращения пептидов ангиотензинового семейства, ангиотензиновые пептиды, их рецепторы и сопряжённые с ними внутриклеточные сигнальные каскады и эффек-

торы [27]. «Классическая» ось регуляции РАС — ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) / ангиотензин II / рецепторы ангиотензина II (AT1-R и AT2-R). Новые «альтернативные» оси регуляции РАС — АПФ2 / ангиотензин 1–7 / MAS-рецептор, проренин / (про)рецептор ренина / MAP-киназа, ангиотензин A / аламандин / рецептор D (MrgD) сопряжённый с G-белком). В ткани предстательной железы экспрессированы все основные компоненты РАС. Ренин-ангиотензиновый каскад участвует в пролиферации опухолевых клеток, ангиогенезе и воспалительной реакции в опухолевой ткани [4, 28].

Роль рецептора андрогенов (AR) в пролиферации опухолей простаты хорошо изучена. Нарушение регуляции AR является распространённой причиной возникновения рака предстательной железы [29]. Следует отметить, что зависимость пролиферации клеток РПЖ от андрогенов не является молекулярной патологией, а, напротив, отражает нормальные особенности функционирования предстательной железы

Значительную роль в молекулярных механизмах канцерогенеза простаты играет онкосупрессор PTEN, который кодирует фосфатазу, субстратом которой является важнейший вторичный переносчик клеточных сигналов PI3K, участвующий в активации целого ряда молекулярных каскадов, вовлечённых в процессы пролиферации, апоптоза, ангиогенеза [30]. PTEN выступает в качестве переключателя между протеинкиназными сигнальными каскадами PI3K / AKT и MAPK / ERK [31]. Транскрипционный регулятор Мус также участвует в регуляции активности сигнальных каскадов PI3K / AKT и MAPK / ERK, обеспечивающих выживание и рост при раке предстательной железы [32, 33]. Прогрессирование рака предстательной железы регулируется различными факторами, одним из которых является передача сигналов STAT3 [34].

Необходимо отметить, что в кластер, связанный с метаболизмом РПЖ, включены KLK3: простатоспецифический антиген (ПСА), который остаётся «золотым стандартом» диагностики РПЖ, и AMACR (альфа-метилацил-коэнзим А рацемаз — хорошо изученный маркер, широко используемый в диагностике рака предстательной железы) [35].

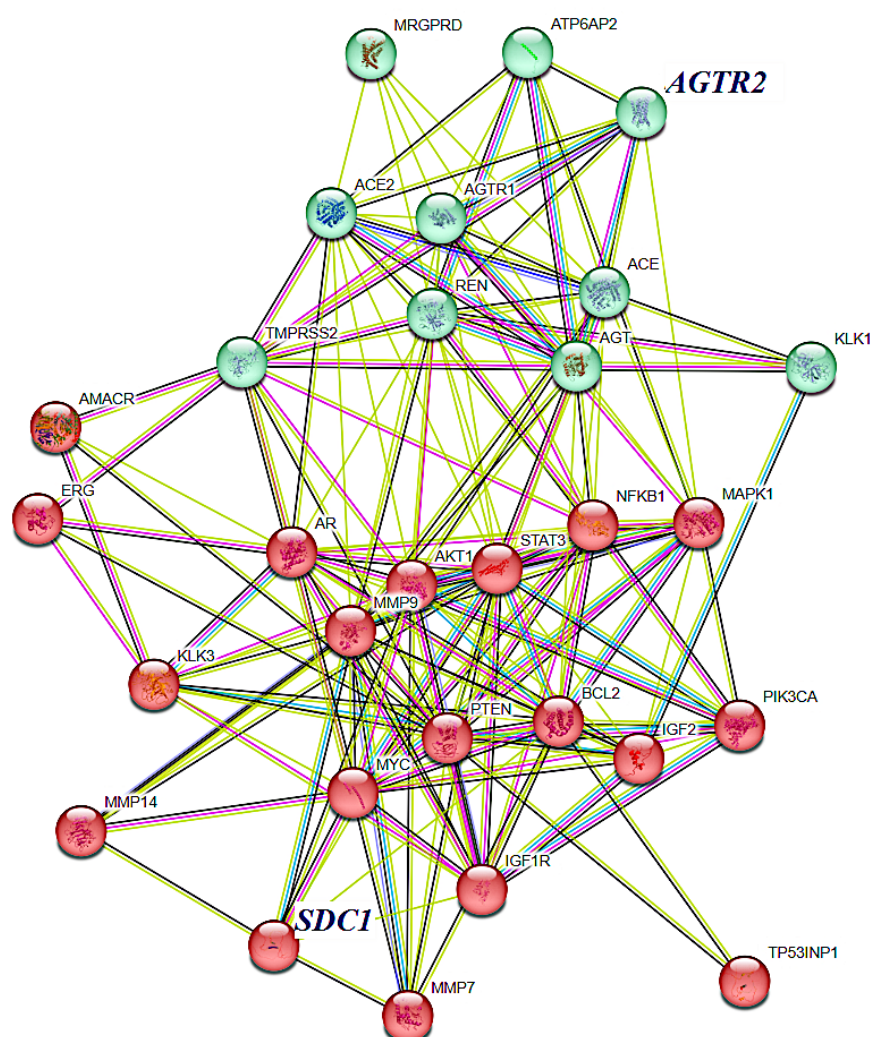


Рисунок 3. Рецептор ангиотензина II второго типа (AGTR2) и синдекан-1 (SDC1) — взаимодействующие белки, которые участвуют в развитии и прогрессировании РПЖ. 1. Зеленые узлы — белки PAC: ACE — ангиотензинпревращающий фермент; ACE2 — ангиотензинпревращающий фермент второго типа; AGT — ангиотензин 1 – 4; REN — ренин; AGTR1 — рецептор ангиотензина II первого типа; AGTR2 — рецептор ангиотензина II второго типа; ATP6AP2 — проренин / (про) рецептор ренина; KLK1 — калликреин; TMPRSS2 — трансмембранная сериновая протеаза 2. Красные узлы — белки, важные для метаболизма РПЖ, где: ICAM3 — молекула клеточной адгезии 3; MAPK1 — митоген-активируемая протеинкиназа 1; NFKB1 — ядерный фактор NF-каппа-B 1; PIK3CA — альфа-изоформа каталитической субъединицы фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы; STAT3 — сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT; MMP9 — матриксная металлопротеиназа 9; MRGPRD — Mas-рецептор, сопряженный с G-белком; KLK3 — простатоспецифический антиген; PTEN — гомолог фосфатазы и тензина, располагается в 10-й хромосоме; AR — андрогеновый рецептор; SDC1 — синдекан-1; AMACR — альфа-метилацил-коэнзим A рацемизаза; BCL2 — регулятор апоптоза

Figure 3. Angiotensin II type 2 receptor (AGTR2) and syndecan-1 (SDC1) are interacting proteins that are involved in the development and progression of PCa. 1. Green clusters are proteins of RAS: ACE — Angiotensin-converting enzyme; ACE2 — Angiotensin-converting enzyme 2; AGT — Angiotensin 1 – 4; REN — Renin; AGTR2 — Type-2 angiotensin II receptor; ATP6AP2 — (Pro)renin Receptor; KLK1 — Kallikrein-1; TMPRSS2 — Transmembrane serine protease 2. Red clusters are proteins important for the metabolism of prostate cancer: ICAM3 — Intercellular adhesion molecule 3; MAPK1 — Mitogen-activated protein kinase 1; NFKB1 — Nuclear factor NF-kappa-B; PIK3CA — Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform; STAT3 — Signal transducer and activator of transcription 3; MMP9 — matrix metalloproteinase-9; MRGPRD — Mas-related G-protein coupled receptor member D; KLK3 — Prostate-specific antigen; PTEN — phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10; AR — Androgen receptor; SDC1 — Syndecan-1; AMACR — Alpha-methylacyl-CoA racemase; BCL2 — Apoptosis regulator Bcl-2

Всё это демонстрирует тесную взаимосвязь AT2-R и синдекана-1 в сигнальных и метаболических путях, а снижение их экспрессии играет важную роль в канцерогенезе в предстательной железе.

Таким образом, синдекан-1 и рецептор ангиотензина II второго типа участвуют в фундаментальных механизмах канцерогенеза при раке предстательной железы.

Возможно, синдекан-1 выступает в качестве гена-супрессора опухолевого роста. Снижение экспрессии синдекана-1 и AT2-R в ткани простаты является, по-видимому, предиктором развития РПЖ и его агрессивных форм.

Одновременное определение данных маркеров может представлять интерес в качестве индикатора прогрессии РПЖ, однако полученные данные нуждаются в дальнейшем изучении.

Заключение

Впервые показано одновременное снижение уровней экспрессии рецепторов ангиотензина II второго типа в ядрах и синдекана-1 на мембранах клеток при раке предстательной железы. Определение уровней экспрессии рецепторов ангиотензина II второго типа и синдекана-1 является, по-видимому, перспективным для разработки диагностических и прогностических маркеров инициации и развития рака предстательной железы. Снижение экспрессии синдекана-1 и AT2-R в ткани простаты может явиться показанием для повторной биопсии простаты и предиктором развития РПЖ и его агрессивных форм. Дальнейшее изучение связи простатической интраэпителиальной неоплазии и рака предстательной железы открывает новые перспективы для хемотропии и лечения.

Список литературы | References

1. *Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. *Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Gertsen Moscow Research Oncological Institute, Branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Radiological Center" of the Ministry of Health of Russia; 2024. (In Russian).
2. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. *Cancer statistics*, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):12-49. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2024;74(2):203. DOI: 10.3322/caac.21820
3. Красняк С.С. Патогенетическая терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы и простатической интраэпителиальной неоплазии. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2020(4):66-74. Krasnyak S.S. Pathogenetic therapy of benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia. *Experimental and Clinical Urology*. 2020(4):66-74. (In Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-4-66-74
4. Коган М.И., Ахохов З.М., Черногубова Е.А., Гусев А.А., Ойтова З.Х. Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии и прогрессии почечно-клеточного рака (обзор литературы). *Онкоурология*. 2019;15(3):143-149. Kogan M.I., Akhokhov Z.M., Chernogubova E.A., Gusev A.A., Oitova Z.Kh. The role of the renin-angiotensin system in the appearance and progression of renal cell carcinoma: a literature review. *Cancer Urology*. 2019;15(3):143-149. (In Russian). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-143-149
5. Чибичян М.Б., Черногубова Е.А., Аветян А.В., Лаптева Т.О., Павленко И.А., Коган М.И. Роль ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов ангиотензина II второго типа в патогенезе пролиферативных заболеваний предстательной железы. *Урология*. 2022;(1): 5-10. Chibichyan M.B., Chernogubova E.A., Avetyan A.V., Lapteva T.O., Pavlenko I.A., Kogan M.I. The role of angiotensin-converting enzyme and angiotensin ii receptors of the second type in the pathogenesis of proliferative diseases of the prostate. *Urologia*. 2022;(1):5-10. (In Russian). DOI: 10.18565/urology.2022.1.5-10
6. Domińska K, Lachowicz-Ochedalska A. Zaangażowanie układu renina-angiotensyna (RAS) w proces kanцерогенезу [The involvement of the renin-angiotensin system (RAS) in cancerogenesis]. *Postępy Biochem*. 2008;54(3):294-300. (In Polish). PMID: 19112828
7. Wolgien MCGM, Correa SAA, Breuel PAF, Nazário ACP, Facina G. Renin Angiotensin System Components and Cancer: Reports of Association. *J. Biosci. Med*. 2016;(4):65-75. DOI: 10.4236/jbm.2016.45007
8. D'Ardes D, Boccatonda A, Rossi I, Guagnano MT, Santilli F, Cipollone F, Bucci M. COVID-19 and RAS: Unravelling an Unclear Relationship. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):3003. DOI: 10.3390/ijms21083003
9. Teng YH, Aquino RS, Park PW. Molecular functions of syndecan-1 in disease. *Matrix Biol*. 2012;31(1):3-16. DOI: 10.1016/j.matbio.2011.10.001
10. Lazniewska J, Li KL, Johnson IRD, Sorvina A, Logan JM, Martini C, Moore C, Ung BS, Karageorgos L, Hickey SM, Prabhakaran S, Heatlie JK, Brooks RD, Huzzell C, Warnock NI, Ward MP, Mohammed B, Tewari P, Martin C, O'Toole S, Edgerton LB, Bates M, Moretti P, Pitson SM, Selemidis S, Butler LM, O'Leary JJ, Brooks DA. Dynamic interplay between sortilin and syndecan-1 contributes to prostate cancer progression. *Sci Rep*. 2023;13(1):13489. DOI: 10.1038/s41598-023-40347-7
11. Zhang Y, McKown RL, Raab RW, Rapraeger AC, Laurie GW. Focus on molecules: syndecan-1. *Exp Eye Res*. 2011;93(4):329-330. DOI: 10.1016/j.exer.2010.06.008
12. Chaudhary PK, Kim S. An Insight into GPCR and G-Proteins as Cancer Drivers. *Cells*. 2021;10(12):3288. DOI: 10.3390/cells10123288
13. Ahmad Fauzi MF, Wan Ahmad WSHM, Jamaluddin MF, Lee JTH, Khor SY, Looi LM, Abas FS, Aldahoul N. Allred Scoring of ER-IHC Stained Whole-Slide Images for Hormone Receptor Status in Breast Carcinoma. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(12):3093. DOI: 10.3390/diagnostics12123093
14. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.: МедиаСфера; 2002. Rebrova O.Ju. *Statistical analysis of medical data. Using the STATISTICA Application Package*. Moscow: MediaSfera; 2002. (In Russian).
15. Kaschina E, Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signaling and function. *Blood Press*. 2003;12(2):70-88. DOI: 10.1080/08037050310001057

16. Singh KD, Karnik SS. Angiotensin Receptors: Structure, Function, Signaling and Clinical Applications. *J Cell Signal*. 2016;1(2):111. DOI: 10.4172/jcs.1000111
17. Septiadi SS, Noegroho BS, Tjahjodjati T, Safriadiet F., Siregar S, Adriansjahal R, Adi K, Si-hombing AT, Pramod SV, Nasution R, Hernowo BS. Angiotensin II type-1 receptor (AT1R) distribution in BPH, high grade PIN and adenocarcinoma of the prostate. *Indonesian Journal of Urology*. 2010;17(2):55-57. DOI: 10.32421/juri.v17i2.348
18. Santos NJ, Barquilha CN, Barbosa IC, Macedo RT, Lima FO, Justulin LA, Barbosa GO, Carvalho HF, Felisbino SL. Syndecan Family Gene and Protein Expression and Their Prognostic Values for Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8669. DOI: 10.3390/ijms22168669
19. Logan JM, Martini C, Sorvina A, Johnson IRD, Brooks RD, Caruso MC, Huzzell C, Moore CR, Karageorgos L, Butler LM, Tewari P, Prabhakaran S, Hickey SM, Klebe S, Samarutunga H, Delahunt B, Moretti K, O'Leary JJ, Brooks DA, Ung BS. Reinterpretation of prostate cancer pathology by App1, Sortilin and Syndecan-1 biomarkers. *Sci Data*. 2024;11(1):852. DOI: 10.1038/s41597-024-03696-0
20. Леонова Е.И. Галзитская О.В. Сравнительная характеристика структуры и функции синдекана-1 позвоночных животных. *Молекулярная биология*. 2013;47(3):505-512. Leonova E.I., Galzit'skaya O.V. Comparative characteristics of the structure and function for animal syndecan-1 proteins. *Molecular Biology*. 2013;47(3): 505-512. (In Russian). DOI: 10.7868/S0026898413030075
21. Kind S, Kluth M, Hube-Magg C, Möller K, Makrypidi-Fraune G, Lutz F, Lennartz M, Rico SD, Schlomm T, Heinzer H, Höflmayer D, Weidemann S, Uhlig R, Huland H, Graefen M, Bernreuther C, Tsoulakis MC, Minner S, Dum D, Hinsch A, Lübke AM, Simon R, Sauter G, Marx A, Polonski A. Increased Cytoplasmic CD138 Expression Is Associated with Aggressive Characteristics in Prostate Cancer and Is an Independent Predictor for Biochemical Recurrence. *Biomed Res Int*. 2020;2020:5845374. DOI: 10.1155/2020/5845374
22. Szarvas T, Sevcenco S, Módos O, Keresztes D, Nyirády P, Kubik A, Romics M, Kovalszky I, Reis H, Hadaschik B, Shariat SF, Kramer G. Circulating syndecan-1 is associated with chemotherapy-resistance in castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol*. 2018;36(6):312.e9-312.e15. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.03.010
23. Shimada K, Anai S, Fujii T, Tanaka N, Fujimoto K, Konishi N. Syndecan-1 (CD138) contributes to prostate cancer progression by stabilizing tumour-initiating cells. *J Pathol*. 2013;231(4):495-504. DOI: 10.1002/path.4271
24. Коган М.И., Черногубова Е.А., Чибичян М.Б., Матишов Д.Г. Ангиотензинпревращающий фермент — новый прогностический маркер рецидива при терапии рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2016;12(4):87-93. Kogan M.I., Chernogubova E.A., Chibichyan M.B., Matishov D.G. Angiotensin converting enzyme — a new prognostic marker of recurrence in the treatment of prostate cancer. *Cancer Urology*. 2016;12(4):87-93. (In Russian). DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-87-93
25. Чибичян М.Б., Коган М.И., Черногубова Е.А., Павленко И.А. Матишов Д.Г. Роль рецепторов ангиотензина II второго типа в прогнозировании биохимического рецидива при терапии рака предстательной железы. *Урология*. 2016;6(6):89-94. Chibichyan M.B., Kogan M.I., Chernogubova E.A. et al. Role of angiotensin II receptor type 2 in predicting biochemical recurrence in the treatment of prostate cancer. *Urologia*. 2016;6(6):89-94. (In Russian).
26. Csérmely P, Korcsmáros T, Kiss HJ, London G, Nussinov R. Structure and dynamics of molecular networks: a novel paradigm of drug discovery: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2013;138(3):333-408. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.01.016
27. Шаповалов А.О. Ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа, как молекулярный посредник для инфицирования клетки вирусами SARS-Cov и SARS-Cov-2. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(6):795-810. Shpakov A.O. Angiotensin-Converting Enzyme of the Type 2 as a Molecular Mediator for the Entry of SARS-Cov and SARS-Cov-2 Viruses into the Cell. *Russian Journal of Physiology*. 106(6):795-810. (In Russian). DOI: 10.31857/S086981392006013
28. Sehn F, Büttner H, Godau B, Müller M, Sarcan S, Offermann A, Perner S, Kramer MW, Merseburger AS, Roesch MC. The alternative renin-angiotensin-system (RAS) signalling pathway in prostate cancer and its link to the current COVID-19 pandemic. *Mol Biol Rep*. 2023;50(2):1809-1816. DOI: 10.1007/s11033-022-08087-5
29. Gujrati H, Ha S, Wang BD. Deregulated microRNAs Involved in Prostate Cancer Aggressiveness and Treatment Resistance Mechanisms. *Cancers (Basel)*. 2023;15(12):3140. DOI: 10.3390/cancers15123140
30. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака простаты. *Практическая онкология*. 2008;9(2):57-64. Imyanitov E.N. Epidemiology and biology of prostate cancer. *Practical oncology*. 2008;9(2):57-64. (In Russian). eLIBRARY ID: 19130354; EDN: QCQJL
31. Zhou J, Du T, Li B, Rong Y, Verkhatsky A, Peng L. Crosstalk Between MAPK/ERK and PI3K/AKT Signal Pathways During Brain Ischemia/Reperfusion. *ASN Neuro*. 2015;7(5):1759091415602463. DOI: 10.1177/1759091415602463
32. Butler DE, Marlein C, Walker HF, Frame FM, Mann VM, Simms MS, Davies BR, Collins AT, Maitland NJ. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway activates autophagy and compensatory Ras/Raf/MEK/ERK signalling in prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8(34):56698-56713. DOI: 10.18632/oncotarget.18082
33. Shorning BY, Dass MS, Smalley MJ, Pearson HB. The PI3K-AKT-mTOR Pathway and Prostate Cancer: At the Crossroads of AR, MAPK, and WNT Signaling. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4507. DOI: 10.3390/ijms21124507
34. Sadrkhanloo M, Paskeh MDA, Hashemi M, Raesi R, Motahhary M, Saghari S, Sharifi L, Bokaie S, Mirzaei S, Entezari M, Aref AR, Salimimoghaddam S, Rashidi M, Taheriazam A, Hushmandi K. STAT3 signaling in prostate cancer progression and therapy resistance: An oncogenic pathway with diverse functions. *Biomed Pharmacother*. 2023;158:114168. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114168
35. Luo J, Zha S, Gage WR, Dunn TA, Hicks JL, Bennett CJ, Ewing CM, Platz EA, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Trent JM, Isaacs WB, De Marzo AM. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Res*. 2002;62(8):2220-2226. PMID: 11956072

Сведения об авторах | Information about the authors

Михаил Иосифович Коган — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ | **Mikhail I. Kogan** — Dr.Sc.(Med), Full Prof., Hons. Sci. of the Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>; dept_kogan@mail.ru

Микаел Бедросович Чибичян — д-р мед. наук, доцент | **Mikael B. Chibichyan** — Dr.Sc.(Med), Assoc.Prof.(Docent)

<https://orcid.org/0000-0003-2765-7910>; michel_dept@mail.ru

Елена Александровна Черногубова — канд. биол. наук | **Elena A. Chernogubova** — Cand.Sc.(Biol)

<https://orcid.org/0000-0001-5128-4910>; eachernogubova@mail.ru

Андрей Владимирович Аветян | **Andrey V. Avetyan**

<https://orcid.org/0000-0001-7748-0039>; arsenaljvo@yandex.ru



Лечение ранних осложнений травм мочеточника

© Гоча Ш. Шанава^{1,2}, Роман Е. Никулин¹, Алексей А. Сиваков¹,
Мкртич С. Мосоян²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе [Санкт-Петербург, Россия]

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова [Санкт-Петербург, Россия]

Аннотация

Введение. Травмы мочеточника составляют около 3% среди травм органов мочевой системы. До 38 – 80% травм мочеточника выявляется несвоевременно. Пропущенные уретеротравмы приводят к развитию осложнений.

Цель исследования. Определение оптимальной тактики лечения ранних осложнений травм мочеточника.

Материалы и методы. В научно-исследовательском институте скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с 2000 по 2022 год с ранними осложнениями, различными по механизму, виду и тяжести травм мочеточника, проходили лечение 46 пациентов. Тяжесть осложнений травм мочеточника определялась по классификации Clavien-Dindo. При лечении осложнений травм мочеточника применяли реконструктивные (в том числе этапные) операции.

Результаты. По механизму повреждения мочеточника у 43 (93,5%) пациентов имелись ятрогенные травмы, у 2 (33,3%) — закрытые, у 1 (2,2%) — открытое ранение. По виду повреждения мочеточника различали разрыв, лигирование, раздавливание эндоклипсой и термическую травму. Вид уретеротравмы определял развитие ранних осложнений. Лигирование и раздавливание эндоклипсой мочеточника приводило к развитию почечной колики, гидронефроза и обструктивному пиелонефриту. Разрыв и термическое повреждение мочеточника осложнялись мочевыми затеками и перитонитом. По классификации Clavien-Dindo, осложнения имели III b и IV степени тяжести. При лечении гнойно-воспалительных осложнений травм мочеточника выполнялись этапные операции. В остальных случаях гемодинамически стабильным пациентам с осложнениями уретеротравм проводили реконструктивные операции.

Заключение. Выбор тактики лечения ранних осложнений травм мочеточника зависит от общего состояния пациента, наличия или отсутствия гнойно-воспалительного процесса, механизма, вида и локализации уретеротравмы.

Ключевые слова: травма мочеточника; осложнения травм мочеточника; лечение осложнений уретеротравм; реконструктивная хирургия; этапная операция при уретеротравме

Финансирование. Исследование проведено без финансовой поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование проводилось в соответствии с предписаниями Хельсинкской декларации (пересмотрено в Форталезе, Бразилия, октябрь 2013 года). **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом при ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе (Протокол № 11-11 от 28.11.2023 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: Г.Ш. Шанава — концепция исследования, разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, обзор публикаций, написание текста рукописи; Р.Е. Никулин — обзор публикаций, статистическая обработка данных, создание иллюстраций, написание текста рукописи; А.А. Сиваков — анализ данных, критический обзор, научное редактирование; М.С. Мосоян — анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Гоча Шахиевич Шанава; dr.shanavag@mail.ru

Поступила в редакцию: 16.04.2024. **Принята к публикации:** 08.10.2024. **Опубликована:** 26.10.2024.

Для цитирования: Шанава Г.Ш., Никулин Р.Е., Сиваков А.А., Мосоян М.С. Лечение ранних осложнений травм мочеточника. *Вестник урологии*. 2024;12(5):55-62. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-55-62.

Management of early ureteral injury complications

© Gocha Sh. Shanava^{1,2}, Roman E. Nikulin¹, Alexey A. Sivakov¹,
Mkrtich S. Mosoyan²

¹ Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine [St. Petersburg, Russian Federation]

² Almazov National Medical Research Centre [St. Petersburg, Russian Federation]

Abstract

Introduction. Ureteral traumas account for approximately 3% of all urinary tract injuries. Up to 38 – 80 % of ureteral injuries are misdiagnosed. Consequently, missed ureteral injuries lead to the development of complications.

Objective. To determine the comprehensive management for early complications of ureteral injuries.

Materials & methods. From 2000 to 2022, 46 patients with early complications of various mechanisms, types, and severity of ureteral injuries were treated at the Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. The severity of ureteral injury complications was determined using the Clavien-Dindo classification system. Reconstructive and staged operations were performed in the treatment of ureteral injury complications.

Results. Forty-three patients (93.5%) had iatrogenic injuries, 2 (33.3%) had blunt traumas, and 1 (2.2%) had an open injury. Ureteral injuries included rupture, ligation, endoclips compression, and thermal injury. The type of ureteral trauma determined the development of early complications. Ureteral ligation and endoclips compression led to the development of acute renal colic, hydronephrosis, and obstructive pyelonephritis. Ureteral rupture and thermal injury were complicated by urinary leaks and peritonitis. According to the Clavien-Dindo classification, the complications were IIIb and IV grade. Staged procedures were performed for the treatment of ureteral injuries complications in the presence of infection. In other cases, reconstructive operations were performed on hemodynamically stable patients with ureteral injury complications.

Conclusion. The choice of management for early complications of ureteral injuries depends on the patient's condition, the presence of infection, the mechanism, type, and localisation of the ureteral trauma.

Keywords: ureteral injury; complications; treatment; reconstructive surgery; staged procedures; ureteral repair

Financing. The article was published without financial support. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Ethical statement.** The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study approved by the Ethics Committee of the Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg; Protocol No. 11-11, dated 28.11.2023. **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

Authors' contribution: G.Sh. Shanava — study concept, study design development, drafting the manuscript, literature review, data acquisition, data analysis; R.E. Nikulin — literature review, drafting the manuscript, statistical data processing, visualisation; A.A. Sivakov — data analysis, critical review, scientific editing; M.S. Mosoyan — data analysis, critical review, scientific editing, supervision.

✉ **Corresponding author:** Gocha Sh. Shanava; dr.shanavag@mail.ru

Received: 04/16/2024. **Accepted:** 10/08/2024. **Published:** 10/26/2024.

For citation: Shanava G.Sh., Nikulin R.E., Sivakov A.A., Mosoyan M.S. Management of early ureteral injury complications. *Urology Herald*. 2024;12(5):55-62. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-55-62.

Введение

Повреждения мочеточника среди травм органов мочевыводящей системы составляют около 3% случаев [1 – 3]. При огнестрельных ранениях живота мочеточник повреждается в 2 – 5% случаев [4]. В структуре уретеротравм доминируют ятрогенные повреждения, которые наблюдаются в 75 – 80% всех случаев [1, 5, 6]. По данным различных литературных источников, ятрогенные травмы мочеточника не выявляются своевременно в 38 – 80% [3, 7, 8]. Впоследствии у пациентов с недиагностированными повреждениями мочеточника развиваются посттравматические осложнения, которые при запоздалой диагностике могут привести и к сепсису, и к летальному исходу [2, 9 – 11]. Лечение ранних осложнений травм мочеточника остаётся одной из актуальных задач современной урологии.

Цель исследования: определить оптимальную тактику лечения ранних осложнений травм мочеточника.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 46 пациентов, которые находились на стационарном лечении в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе за период с 2000 по 2022 год с ранними осложнениями травм мочеточника. Среди них были 32 (69,6%) женщины, 14 (30,4%) мужчин. Медиана возраста пациентов составила 49 [36; 64] лет.

К критериям включения в исследование относились ранние осложнения травм мочеточника, возраст старше 18 лет. Критериями исключения были неосложнённые травмы мочеточника, возраст менее 18 лет. Диагностика осложнений осуществлялась физикальными, лабораторными и лучевыми методами. Локализация и тяжесть повреждений мочеточника преимущественно определялись по результатам спиральной компьютерной томографии (СКТ) или ретроградной уретерографии. По механизму травм выделяли закрытые, открытые и ятрогенные повреждения мочеточника. Закрытые и открытые уретеротравмы раз-

Таблица 1. Шкала тяжести травм мочеточника AAST

Степень повреждения	Повреждение мочеточника
I	Ушиб или гематома без нарушения кровоснабжения
II	Разрыв диаметром < 50%
III	Разрыв диаметром > 50%
IV	Полный разрыв протяжённостью деваскуляризации < 2 см
V	Полный разрыв протяжённостью деваскуляризации > 2 см

Примечание. При двустороннем повреждении мочеточников тяжесть повышается на 1 степень (до III степени).

делялись на сочетанные и изолированные повреждения. По локализации различали травмы верхней, средней и нижней трети мочеточника. Тяжесть открытых, закрытых и ятрогенных повреждений мочеточника оценивали по шкале Американской ассоциации хирургии травмы (AAST) (табл. 1).

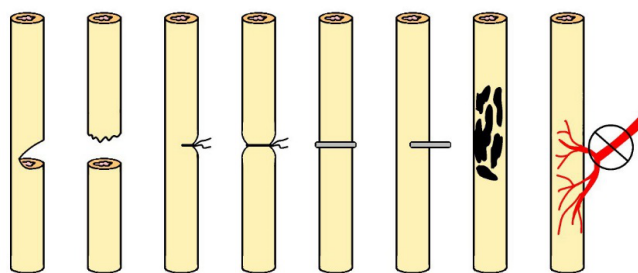
По виду уретеротравмы выделяли разрыв, лигирование, раздавливание, термическое повреждение и деваскуляризацию мочеточника (рис. 1). Разрыв, перевязка и раздавливание могли быть полными и неполными.

Тяжесть осложнений травм мочеточника оценивали по классификации Clavien-Dindo. При лечении пациентов применяли реконструктивные (в том числе этапные) операции. Реконструктивные операции выполняли в объёме уретеропиелоанастомоза, уретероуретероанастомоза, уретеронеоцистоанастомоза и операции Боари. Операции проводили открытым, лапароскопическим и эндоскопическими методами. Этапные операции ограничивались дренированием верхних мочевыводящих путей — стентированием мочеточника или пункционной нефростомией. Лишь в одном случае

Таблица 2. Тяжесть травмы мочеточника по шкале AAST

Степень тяжести травмы мочеточника	Пациенты	
	Абс.	%
I	0	0
II	4	8,7
III	5	10,9
IV	24	52,2
V	13	28,2
Всего	46	100

Примечание. Полную перевязку или раздавливание мочеточника при несвоевременной диагностике мы относили к IV степени тяжести повреждения по шкале AAST

**Рисунок 1.** Виды повреждения мочеточника

применили уретерокутанеостомию. Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом при ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им И.И. Джанелидзе», г. Санкт-Петербург (Протокол №11-11, утверждён 28.11.2023 года).

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с использованием программы Jamovi, вер. 2.3.21.0 (Jamovi project, 2022, Sydney, Australia). Данные представлены абсолютными числами (n), частотами / долями (%), медианой и межквартильным размахом (25; 75 перцентили).

Результаты

Механизм травмы мочеточника, приведшей к развитию ранних осложнений, у 43 (93,5%) пациентов был обусловлен ятрогенными повреждениями. У 2 (4,3%) пациентов осложнения возникли вследствие закрытой травмы в результате дорожно-транспортного происшествия. У одного (2,2%) пациента причиной развития осложнения явилось ножевое ранение мочеточника. В большинстве случаев ранние посттравматические осложнения имели IV степень тяжести по шкале AAST (табл. 2).

У 46 пациентов суммарно имелись 57 различных по виду повреждений мочеточника (табл. 3). Такая разница между количеством пациентов и численностью вида уретеротравм была обусловлена множе-

Таблица 3. Виды травмы мочеточника

Вид травмы мочеточника	Пациенты	
	Абс.	%
Полный разрыв	11	19,3
Неполный разрыв	9	15,8
Термическая травма	12	21,1
Полная перевязка	21	36,8
Раздавливание эндоклипсой	4	7,0
Всего	57	100

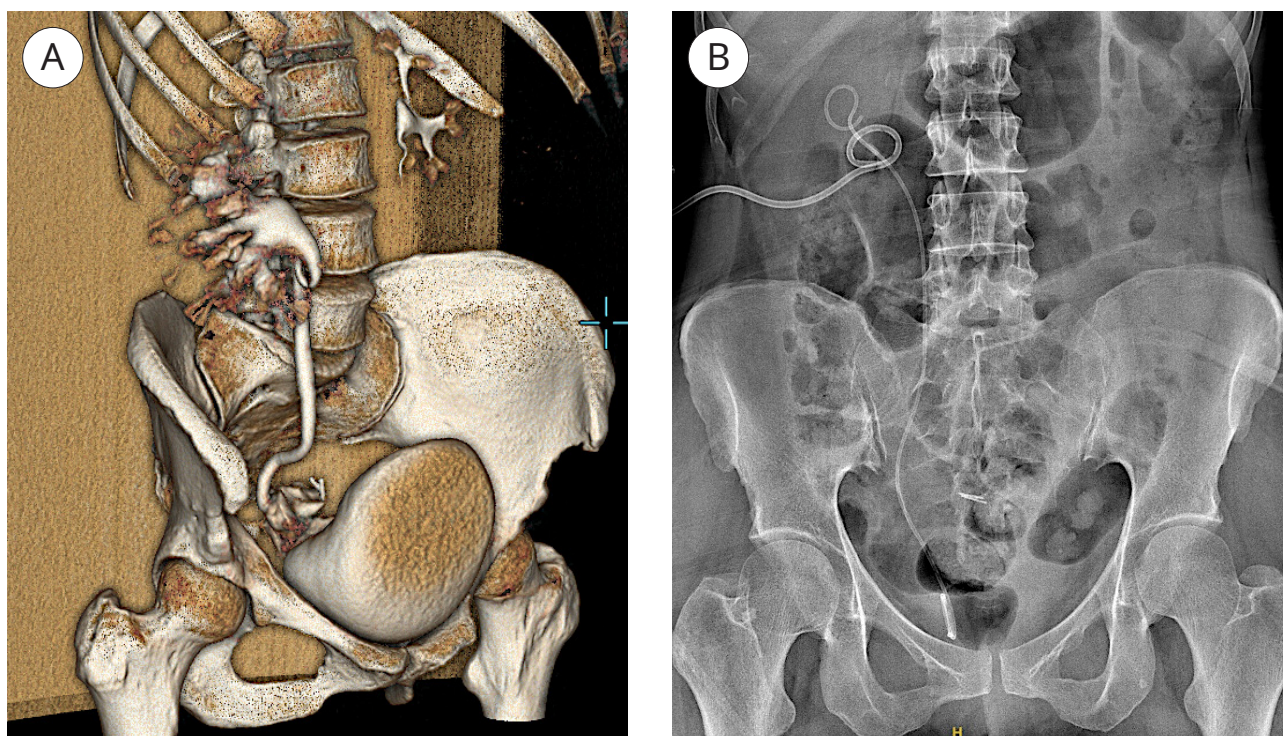


Рисунок 2. Инструментальные данные: А — на 3D КТ-скане стрелкой указан внебрюшинный разрыв нижней трети правого мочеточника II степени тяжести по шкале AAST; В — обзорная урограмма после стентирования и пункционной нефростомии справа

ственной перевязкой и пересечением мочеточника в одном клиническом случае. А в другом случае у одной пациентки имела двухсторонняя перевязка мочеточника.

Вид повреждения мочеточника являлся определяющим в развитии ранних посттравматических осложнений. Так, лигирование или раздавливание мочеточника при несвоевременной диагностике приводили к развитию почечной колики у 3 (6,5%) больных, гидронефрозу — в 11 (23,9%) и обструктивному пиелонефриту — в 11 (23,9%) случаях. Разрыв и термическое повреждение мочеточника осложнялись мочевыми затёками у 6 (13%) и мочевым перитонитом — у 26 (56,5%) пациентов. При термической травме мочевого затёки и перитонит развивались на 2 – 5-е сутки после повреждения.

Все осложнения уретеротравм требовали выполнения оперативного вмешательства под наркозом. В соответствии с классификацией Clavien-Dindo тяжесть этих осложнений определяли как III b степень. Однако у 6 (13 %) пациентов инфекционно-воспалительные осложнения мочеточника привели к развитию сепсиса. Общее состояние пациентов с сепсисом требовало дальнейшего лечения в реанимационном отделении, что, по

классификации Clavien-Dindo, оценивали как осложнение IV степени тяжести.

Лечение ранних посттравматических осложнений осуществляли различными оперативными способами. Троице пациентам с мочевыми затёками в забрюшинном пространстве, обусловленными неполным повреждением мочеточника II степени тяжести по шкале AAST, выполняли стентирование и пункционную нефростомию (рис. 2).

Дренирование стентом и пункционной нефростомией верхних мочевыводящих путей при повреждении мочеточника диаметром менее 50 % оказалось достаточным для прекращения поступления мочи в забрюшинное пространство. Для купирования и дальнейшей профилактики инфекционно-воспалительного процесса лечение дополняли антибактериальной терапией. Спустя 3 – 4 недели выполняли удаление нефростомического дренажа. А ещё через 7 – 8 недель после проведения экскреторной урографии, подтверждающей герметичность мочеточника, извлекали стент. В дальнейшем при наблюдении за пациентами на протяжении нескольких лет у всех троих имела место удовлетворительная уродинамика верхних мочевыводящих путей.

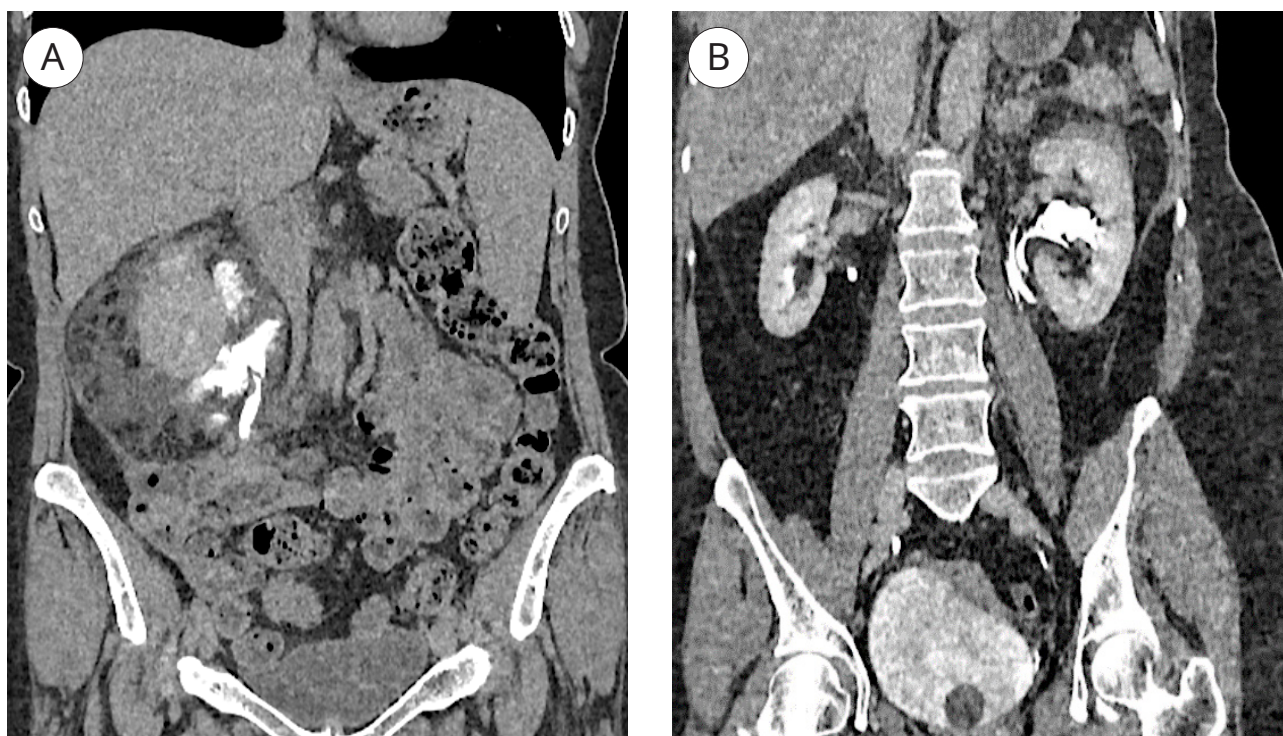


Рисунок 3. Коронарные КТ-сканы: повреждение пиелоуретерального сегмента, осложнённое забрюшинными мочевыми затёками: А — разрыв в верхней трети правого мочеточника III степени по AAST; В — отрыв в верхней трети левого мочеточника IV степени по AAST

Двоим пациентам, поступившим в стационар спустя 18 и 36 часов после авто-травмы с закрытым повреждением верхней трети мочеточника III и IV степени тяжести по шкале AAST, осложнённым мочевыми затёками в забрюшинном пространстве, выполняли люмботомию. В момент травмы оба пациента отметили появление боли в поясничной области, однако отсутствие внешних признаков повреждения создало у них ложное впечатление мнимого благополучия. Поэтому в первые часы после аварии оба пациента за медицинской помощью не обратились. Повторное появление нарастающей боли и повышение температуры тела побудило их обратиться в стационар. При обследовании, по результатам СКТ, у обоих были выявлены изолированные повреждения мочеточника в пиелоуретеральном сегменте III и IV степени тяжести по шкале AAST. Во время ревизии забрюшинного пространства у одного пациента наблюдался неполный разрыв, который составил более 50% диаметра мочеточника, а у другого был полный отрыв мочеточника от лоханки (рис. 3).

Обоим пациентам выполнено оперативное вмешательство в объёме люмботомии с мобилизацией лоханки и верхней трети

мочеточника. После некрэктомии и спатуляции мочеточника в верхние мочевыводящие пути в обоих случаях установили стент и выполнили уретеропиелоанастомоз. Забрюшинное пространство тщательно санировали и дренировали. Спустя 11 недель после проведения экскреторной урографии мочеточниковый стент у обоих пациентов был удалён.

Поступление мочи в брюшную полость вследствие интраоперационной уретеротравмы у 20 (43,5%) пациентов в раннем послеоперационном периоде потребовало выполнения релапаротомии, а у 6 (13%) — повторной лапароскопии. Выбор доступа к брюшной полости (релапаротомия или релапароскопия) зависел от способа первоначально проводимой операции, во время которой произошла интраоперационная уретеротравма, осложнившаяся мочевыми затёками или перитонитом. Во всех случаях после лапаротомии выполняли релапаротомию, а после лапароскопии — релапароскопию. В ходе повторных оперативных вмешательств у 4 (8,7%) пациентов была выявлена травма мочеточника III, у 9 (19,6%) — IV, а у 13 (28,3%) — V степени тяжести по шкале AAST. Мочевой перитонит у 17 (37%) пациентов был диагностирован менее чем

через 72 часа после интраоперационной уретеротравмы. Отсутствие терминальной стадии мочевого перитонита позволило провести реконструктивные операции. С учётом локализации и протяжённости травмы мочеточника 4 (8,7%) пациентам был выполнен уретероуретероанастомоз, 6 (13%) — уретеронеоцистоанастомоз, а 3 (6,5%) — операция Боари. У троих пациентов после эвисцерации органов малого таза вследствие термической травмы мочеточника перитонит развился спустя двое суток. Во время хирургической ревизии был выявлен некроз мочеточника протяжённостью до 5 см. Тяжесть общего состояния, обусловленная перенесённой эвисцерацией, не позволила провести реконструктивные операции. В результате им выполнили этапную перевязку мочеточника с установкой пункционной нефростомы. Во всех случаях проводилось тщательное санирование и дренирование брюшной полости.

В одном клиническом случае у родильницы спустя двое суток после кесарева сечения развился мочевого перитонит, осложнившийся сепсисом. В ходе лапаротомии была обнаружена множественная перевязка левого мочеточника в десяти местах на уровне нижней и средней трети. Проксимально над перевязанной частью мочеточник был пересечён. Протяжённая перевязка с полным пересечением мочеточника соответствовала V степени тяжести по шкале AAST. Пациентке провели санацию и дренирование брюшной полости. С учётом сепсиса и нарастающей полиорганной недостаточности родильнице для незамедлительного восстановления пассажа мочи была осуществлена уретерокутанеостомия. Спустя 11 месяцев после уретерокутанеостомии была выполнена реконструктивная операция.

У 9 (19,6%) пациентов мочевого перитонит проявился спустя 72 часа после хирургических и гинекологических вмешательств. Во всех девяти случаях уретеротравма была обусловлена термическим повреждением мочеточника. Некроз мочеточника по протяжённости составил 3 – 7 см и соответствовал V степени тяжести по шкале AAST. Всем пациентам провели релапаротомию, санацию и дренирование брюшной полости с этапной перевязкой мочеточника и установкой пункционной нефростомы. Шестерым пациентам спустя 4 – 6 месяцев

выполнили реконструктивные операции. Оставшиеся трое пациентов с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями, ограничивающими проведение реконструктивных операций, остались с пункционными нефростомами.

У одного пациента с сочетанными ножевыми ранениями живота и грудной клетки мочевого затёк в брюшную полость был выявлен спустя 14 часов после травмы. Во время первичной диагностической лапароскопии ранение мочеточника не было обнаружено. В ходе лапаротомии было выявлено краевое ранение мочеточника II степени тяжести по шкале AAST. После первичной хирургической обработки мочеточник был дренирован стентом и герметично ушит. После перитонизации мочеточника брюшная полость была санирована и дренирована.

У 10 (21,7%) пациентов посттравматические осложнения были обусловлены перевязкой, а у 4 (8,7%) — раздавливанием эндоклипсой мочеточника. Среди них у двоих пациентов спустя двое суток после операции, в ходе которой была не полностью перевязана нижняя треть мочеточника, а у одного — частичное раздавливание эндоклипсой, развилась почечная колика. Отсутствие обструктивного пиелонефрита и стабильное общее состояние позволили провести им уретеронеоцистоанастомоз. Полная перевязка и эндоклипирование мочеточника у 10 (21,7 %) пациентов осложнилось обструктивным пиелонефритом и гидронефрозом. На фоне инфекционно-воспалительного процесса им всем выполнили дренирование почки пункционной нефростомой. Спустя 3 – 6 месяцев им провели реконструктивные операции эндовидеохирургическим способом. В ходе операции после удаления перевязанной и клипированной части мочеточника в пределах здоровых тканей 3 (6,5%) пациентам осуществили уретеро-уретероанастомоз, а 7 (15,2%) — уретеронеоцистоанастомоз.

Одной родильнице с развившейся анурией, обусловленной двухсторонней перевязкой мочеточников во время кесарева сечения, установили пункционные нефростомы. Спустя 6 месяцев ей выполнили двухсторонний уретеронеоцистоанастомоз с фиксацией мочевого пузыря к поясничным мышцам с обеих сторон по методу Psoas hitch.

Обсуждение

В нашем исследовании не было пациентов с осложнениями при лёгких повреждениях мочеточника I степени тяжести по шкале AAST. Отсутствие нарушения целостности стенок мочеточника при ушибе в большинстве случаев не приводит к осложнениям. Развитие посттравматических осложнений мочеточника наблюдаются при повреждении II – V степени тяжести по шкале AAST.

При выборе лечения мочевого затёка, обусловленного неполным разрывом менее 50% диаметра мочеточника, мы руководствовались анатомической областью, в которую поступала моча. Если моча проникала в забрюшинное пространство, то лечение ограничивалось дренированием верхних мочевыводящих путей стентом и пункционной нефростомой. Вокруг стента формировалась рубцовая ткань, обеспечивающая герметичность мочеточника. Дальнейшее наблюдение за пациентами после удаления мочеточникового стента не показало нарушения уродинамики. Данные литературы также указывают на то, что забрюшинные мочевые затёки при неполном повреждении мочеточника могут успешно лечиться установкой мочеточникового стента или пункционной нефростомы [5, 7]. При мочевых затёках в забрюшинное пространство, обусловленных уретеротравмой III – V степени тяжести по шкале AAST, во всех случаях требуется хирургическое вмешательство. Ревизию забрюшинного пространства в таких случаях целесообразнее проводить ретроперитонеальным доступом.

При поступлении мочи в брюшную полость, независимо от градации тяжести повреждения мочеточника, необходимо вы-

полнить лапаротомию или лапароскопию. После выявления локализации и тяжести травмы мочеточника определяются с объёмом оперативного вмешательства. В ряде случаев для облегчения обнаружения места разрыва мочеточника авторы предлагают применять индигокармин [5, 7].

Гемодинамически стабильным пациентам при отсутствии гнойно-воспалительного процесса проводят реконструктивные операции. Пациентам, находящимся в тяжёлом состоянии или при развитии гнойно-воспалительного процесса, выполняют дренирование верхних мочевыводящих путей.

При перевязке или раздавливании мочеточника эндоклипсой, осложнившейся почечной коликой и гидронефрозом без развития инфекционно-воспалительного процесса, возможно раннее проведение реконструктивной операции с внутренним дренированием верхних мочевыводящих путей мочеточниковым стентом. В случаях развития обструктивного пиелонефрита ограничиваются пункционной нефростомой, а реконструктивные операции выполняют спустя 3 месяца.

К основным ограничениям данного исследования относится объём выборки, недостаточный для выполнения дискриминативного анализа и выявления достоверных корреляций.

Заключение

Выбор тактики лечения ранних посттравматических осложнений мочеточника зависит от общего состояния пациента, наличия или отсутствия гнойно-воспалительного процесса, механизма, вида и локализации уретеротравмы.

Список литературы | References

1. Sahai A, Ali A, Barratt R, Belal M, Biers S, Hamid R, Harding C, Parkinson R, Reid S, Thiruchelvam N; Section of Female, Neurological, Urodynamic Urology, British Association of Urological Surgeons. British Association of Urological Surgeons (BAUS) consensus document: management of bladder and ureteric injury. *BJU Int.* 2021;128(5):539-547. DOI: 10.1111/bju.15404
2. Cassell Iii AK, Manobah B. Management of genitourinary trauma - current evaluation from the Sub-Saharan region: A systematic review. *World J Crit Care Med.* 2021;10(6):377-389. DOI: 10.5492/wjccm.v10.i6.377
3. Ledderose S, Beck V, Chaloupka M, Kretschmer A, Strittmatter F, Tritschler S. Management von Harnleiterverletzungen [Management of ureteral injuries]. *Urologe A.* 2019;58(2):197-206. (In German). DOI: 10.1007/s00120-019-0864-y
4. Котов С.В., Неменов А.А., Перов Р.А., Соколов Н.М. Систематизированный подход в оценке уретероскопических осложнений. Экспериментальная и клиническая урология. 2022;15(2):32-37. Kotov S.V., Nemenov A.A., Perov R.A., Sokolov N.M. Systematic approach in the evaluation of ureteroscopy complications. *Experimental and Clinical Urology.* 2022;15(2):32-37. (In Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-2-32-37
5. Ширшов В.Н., Дорончук Д.Н., Шатиришвили О.К., Константинова И.М., Оболонков В.Ю., Лебедев Ю.И. Опыт лечения ятрогенных повреждений мочеточников. Клиническая практика. 2016;(1):3-10. Shirshov V.N., Doronchuk D.N., Shatirishvili O.K., Konstantinova I.M., Obolonkov V.Yu., Lebedev Yu.I. Experience in the treatment of iatro-

- genic damage of the ureters. *Klinicheskaya praktika = Clinical Practice*. 2016;(1):3-10. (In Russian).
eLIBRARY ID: 29430385; EDN: YUAQSV
6. Kominsky HD, Shah NC, Beecroft NJ, Diab D, Crescenze IM, Posid T, Baradaran N. Does Timing of Diagnosis and Management of Iatrogenic Ureter Injuries Affect Outcomes? Experience From a Tertiary Center. *Urology*. 2021;149:240-244.
DOI: 10.1016/j.urology.2020.11.052
 7. Smith AP, Bazinet A, Liberman D. Iatrogenic ureteral injury after gynecological surgery. *Can Urol Assoc J*. 2019;13(6 Suppl4):S51-S55.
DOI: 10.5489/cuaj.5936
 8. Wong JMK, Bortoletto P, Tolentino J, Jung MJ, Milad MP. Urinary Tract Injury in Gynecologic Laparoscopy for Benign Indication: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):100-108.
DOI: 10.1097/AOG.0000000000002414
 9. Pereira BM, Ogilvie MP, Gomez-Rodriguez JC, Ryan ML, Peña D, Martos AC, Pizano LR, McKenney MG. A review of ureteral injuries after external trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010;18:6.
DOI: 10.1186/1757-7241-18-6
 10. Zhang Z, Chen D, Deng L, Li W, Wang X, Zhang Y, Liekui F, Feloney MP, Zhang Y. Iatrogenic ureteral injury during retroperitoneal laparoscopy for large renal cysts: What we learned and a review of the literature. *J Xray Sci Technol*. 2021;29(1):185-196.
DOI: 10.3233/XST-200804
 11. Orcutt D, Lee Z, Maldonado R, Hwang C, Hagedorn JC, Skokan AJ. Ureteral Injuries Secondary to Blunt Abdominal Trauma: A 15-Year Review of Presentation, Management, and Outcomes at a Level 1 Trauma Center. *Urology*. 2022;164:248-253.
DOI: 10.1016/j.urology.2021.11.051

Сведения об авторах | Information about the authors

Гоча Шахиевич Шанава — канд. мед. наук, доцент | **Gocha Sh. Shanava** — Cand.Sc.(Med), Assoc.Prof.(Docent)
<https://orcid.org/0009-0006-2599-4023>; dr.shanavag@mail.ru

Роман Евгеньевич Никулин | **Roman E. Nikulin**
<https://orcid.org/0000-0001-8809-1389>; nikulinre@ya.ru

Алексей Анатольевич Сиваков — канд. мед. наук, доцент | **Alexey A. Sivakov** — Cand.Sc.(Med), Assoc.Prof.(Docent)
<https://orcid.org/0009-0001-4504-7545>; alexei-sivakov@mail.ru

Мкртич Семенович Мосоян — д-р мед. наук, профессор | **Mkrtich S. Mosoyan** — Dr.Sc.(Med), Full Prof.
<https://orcid.org/0000-0003-3639-6863>; moso03@yandex.ru



Сравнение патоморфологических свойств нерезорбируемого и частично резорбируемых имплантов для реконструктивной хирургии пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи: экспериментальное исследование

© Дмитрий Д. Шкарупа¹, Рустам А. Шахалиев¹, Андрей С. Шульгин¹,
Татьяна С. Филипенко², Никита Д. Кубин¹, Иван А. Лабетов¹

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

² ООО «Линтекс» [Санкт-Петербург, Россия]

Аннотация

Введение. Известно, что применение трансвагинальных сетчатых имплантов не лишено специфических осложнений, значимо ухудшающих качество жизни пациенток. Было доказано, что количество используемого перманентного материала напрямую коррелирует с риском возникновения имплант-ассоциированных осложнений. Таким образом, необходима разработка нового поколения имплантов, сохраняющих преимущества перманентного сетчатого импланта, но с минимальным риском имплант-ассоциированных осложнений. Вместе с тем недостаточно данных о реакции живого организма на подобный тип синтетического импланта.

Цель исследования. Сравнить гистологические изменения в мягких тканях передней брюшной стенки кролика в зоне имплантации нового поколения частично резорбируемого импланта и нерассасывающегося полипропиленового сетчатого импланта в эксперименте на кроликах.

Материалы и методы. Ранее нами была разработана частично резорбируемая система доставки лигатур для аксиальной фиксации структур тазового дна, произведён технический анализ, сравнение биомеханических и патоморфологических свойств после имплантации в эксперименте на живом организме. Настоящее исследование проведено на 39 самцах кроликов породы шиншилла, рандомизированных на три группы в соответствии с имплантируемым материалом: частично резорбируемая система доставки лигатур Аксилен и Аксилен Рапид от компании «Линтекс», а также нерассасывающийся полипропиленовый сетчатый имплант Урослинг. После выведения кроликов из эксперимента полученный биоматериал подвергался гистологическому исследованию.

Результаты. В группе с частично резорбируемыми имплантами Аксилен и Аксилен Рапид наблюдались меньшее воспаление и лучшая тканевая интеграция по сравнению с полипропиленовым имплантом Урослинг. Данный факт указывает на потенциальное снижение риска постоперационных осложнений и улучшение качества жизни пациентов.

Заключение. Результаты экспериментального исследования подтверждают преимущества использования частично резорбируемых имплантов перед традиционными полипропиленовыми сетками в реконструктивной хирургии тазового дна. Однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения долгосрочной безопасности и эффективности нового поколения имплантов.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов; стрессовое недержание мочи; сетчатый имплант, частично резорбируемый имплант

Финансирование. Спонсором исследования является ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург. **Конфликт интересов.** Татьяна С. Филипенко — главный технолог ООО «Линтекс». **Соблюдение правил биоэтики.** Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (CETS 123), Федерацией европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных (FELASA), Международным советом по науке о лабораторных животных (ICLAS), Руководством по отчётности об исследованиях на животных (ARRIVE).

Вклад авторов: Д.Д. Шкарупа — концепция исследования, научное руководство, редакция текста и итоговое утверждение рукописи; Р.А. Шахалиев — написание и редакция текста, обзор литературы, анализ и интерпретация данных, проведение эксперимента; А.С. Шульгин — концепция исследования, критический обзор, научное руководство, проведение эксперимента; Т.С. Филипенко — концепция исследования, разработка дизайна исследования, сбор данных, написание и редакция текста; Н.Д. Кубин — критический обзор, научное редактирование; И.А. Лабетов — написание и редакция текста, анализ и интерпретация данных, проведение эксперимента.

✉ **Корреспондирующий автор:** Рустам Алигисметович Шахалиев; rustam.shahaliyev@gmail.com

Поступила в редакцию: 12.03.2024. **Принята к публикации:** 09.10.2024. **Опубликована:** 26.10.2024.

Для цитирования: Шкарупа Д.Д., Шахалиев Р.А., Шульгин А.С., Филипенко Т.С., Кубин Н.Д., Лабетов И.А. Сравнение патоморфологических свойств нерезорбируемого и частично резорбируемых имплантов для реконструктивной хирургии пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи: экспериментальное исследование. *Вестник урологии*. 2024;12(5):63-73. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-63-73.

Comparison of pathomorphologic properties of non-resorbable and partially resorbable implants for reconstructive surgery of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: an animal model study

© Dmitry D. Shkarupa¹, Rustam A. Shakhaliyev¹, Andrey S. Shulgin¹,
Tatiana S. Filipenko², Nikita D. Kubin¹, Ivan A. Labetov¹

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

² «Lintex» LLC [St. Petersburg, Russian Federation]

Abstract

Introduction. It is well-known that the use of transvaginal mesh implants is not devoid of specific complications that meaningfully impair the quality of life of female patients. The volume of permanent material used has been shown to correlate closely with the risk of implant-associated complications. Thus, there is a need to develop a new generation of implants that retain the advantages of a permanent mesh implant but with minimal risk of implant-associated complications. Meanwhile, there are insufficient data on the organism's response to this type of synthetic implant.

Objective. To compare the histological changes in the soft tissues of the rabbit anterior abdominal wall in the implantation zone of the new generation partially resorbable implant and non-absorbable polypropylene mesh implant on the animal model.

Materials & methods. We have previously developed a partially resorbable ligature delivery system for axial fixation of pelvic floor structures, performed technical analysis, and compared biomechanical and pathomorphological properties after implantation in an animal model experiment. The present study was conducted on 39 male rabbits of Chinchilla breed, randomised into three groups according to the type of implanted material: a partially resorbable ligature delivery system Axilen and Axilen Rapid [Lintex, LLC], and a non-resorbable polypropylene mesh implant Urosling. After the rabbits were removed from the experiment, the obtained biomaterial was subjected to histological study.

Results. In the group with partially resorbable implants Axilen and Axilen Rapid, less inflammation and better tissue integration were observed compared to the polypropylene implant Urosling. This indicates a potential reduction in the risk of postoperative complications and an improvement in the quality of life for patients.

Conclusion. The results of the experimental study confirm the advantages of using partially resorbable implants over traditional polypropylene meshes in pelvic floor reconstructive surgery. However, further research is needed to confirm the long-term safety and effectiveness of the new generation of implants.

Keywords: pelvic organ prolapse; stress urinary incontinence; mesh; partially resorbable mesh

Financing. The study was sponsored by Lintex LLC, St. Petersburg. **Conflict of interest.** Tatyana S. Filipenko — Chief Technologist, Lintex LLC, St. Petersburg, Russian Federation. **Compliance with the rules of bioethics.** The study was performed according to the Ethical standards for the treatment of animals adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Research and other Scientific Purposes (CETS 123), the Federation of European Associations for the Science of Laboratory Animals (FELASA), the International Council for the Science of Laboratory Animals (ICLAS), Animal Research Reporting Guidelines (ARRIVE).

Authors' contribution: D.D. Shkarupa — supervision, study concept, scientific editing, final approval; R.A. Shakhaliyev — drafting and editing the manuscript, literature review, data analysis and interpretation; A.S. Shulgin — supervision, study concept, critical review, conducting the experiment; T.S. Filipenko — study concept, study design development, data acquisition, drafting and editing the manuscript; N.D. Kubin — critical review, scientific editing; I.A. Labetov — data analysis and interpretation, conducting the experiment, drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Rustam A. Shakhaliyev; e-mail: rustam.shakhaliyev@gmail.com

Received: 03/12/2024. **Accepted:** 10/09/2024. **Published:** 10/26/2024.

For citation: Shkarupa D.D., Shakhaliyev R.A., Shulgin A.S., Filipenko T.S., Kubin N.D., Labetov I.A. Comparison of pathomorphologic properties of non-resorbable and partially resorbable implants for reconstructive surgery of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: an animal model study. *Urology Herald*. 2024;12(5):63-73. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-63-734.

Введение

На современном этапе развития реконструктивной хирургии тазового дна у женщин всё ещё очевиден тот факт, что в ряде случаев применение трансвагинальных сетчатых имплантов является необходи-

мостью. Так, имплантация субуретрального синтетического слинга является «золотым стандартом» коррекции стрессового недержания мочи даже в тех странах, где существует частичный или полный запрет на использование сетчатых имплантов для

коррекции пролапса тазовых органов [1].

Однако известно, что применение трансвагинальных сетчатых имплантов не лишено специфических осложнений, значимо ухудшающих качество жизни пациенток [2]. Причиной осложнений может являться как сам имплант, так и нарушение техники установки [3, 4]. Вместе с тем важно отметить, что в настоящее время на рынке не осталось тяжёлых, микропористых сетчатых имплантов, применение которых значимо повышало риск возникновения типичных имплант-ассоциированных осложнений: эрозий и хронической тазовой боли. Именно это и привело к введению ограничений использования трансвагинальных сетчатых имплантов в урогинекологии. Однако и современные лёгкие эластичные макропористые импланты не лишены недостатков ввиду применения в их производстве перманентных материалов. Самым распространённым материалом для производства сетчатых имплантов является полипропилен [5]. Было доказано, что количество используемого перманентного материала напрямую коррелирует с риском возникновения имплант-ассоциированных осложнений [4, 6, 7].

Таким образом, необходима разработка нового поколения имплантов, сохраняющих преимущества перманентного сетчатого импланта, но с минимизацией рисков имплант-ассоциированных осложнений. Ранее нами была разработана частично резорбируемая система доставки лигатур для аксиальной фиксации структур тазового дна, произведён технический анализ, сравнение биомеханических и патоморфологических свойств после имплантации в эксперименте на живом организме [8, 9].

Существует малое количество исследований реакции живого организма на подобный тип синтетического импланта, несмотря на то, что в производстве вышеописанной системы доставки лигатур применяются широко используемые материалы — полипропилен, полиглекапрон, полидиоксанон. Данный факт обуславливает необходимость проведения сравнительного гистологического исследования реакции живого организма на имплантацию частично резорбируемой системы доставки лигатур.

Цель исследования. Сравнение гистологических изменений в мягких тканях

передней брюшной стенки кролика в зоне имплантации нового поколения частично резорбируемого импланта и нерассасывающегося полипропиленового сетчатого импланта в эксперименте на кроликах.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (CETS 123), Федерацией европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных (FELASA), Международным советом по науке о лабораторных животных (ICLAS). Исследование было проведено на 39 самцах кроликов породы шиншилла со средним весом 3200 ± 250 г. Лабораторные животные были получены и размещены в виварии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, затем рандомизированы на 3 группы в соответствии с имплантируемым материалом: 15 кроликам (группа 1) имплантировали частично резорбируемую систему доставки лигатур Аксилен © (Линтекс, Санкт-Петербург, РФ) состоящую на 98% из полидиоксанона и на 2% из полипропилена, 15 кроликам (группа 2) имплантировали частично резорбируемую систему доставки лигатур Аксилен Рапид © (Линтекс, Санкт-Петербург, РФ), состоящую на 98% из полиглекапрона и на 2% из полипропилена, 9 кроликам (группа 3) имплантировали нерассасывающийся полипропиленовый сетчатый имплант Урослинг 1 © (Линтекс, Санкт-Петербург, РФ).

Размер имплантов был стандартизован и составил $10 \times 1,5$ см для всех эндопротезов. После имплантации кролики всех 3 групп случайным образом были разделены на 3 равные по количеству подгруппы в соответствии со сроком выведения из эксперимента: 14, 60 и 180 дней. После выведения животных из эксперимента было произведено эксплантирование имплантов с окружающими фиброзно-мышечными тканями. Препараты были помещены в транспортные контейнеры с 10%-ным раствором формалина и доставлены в лабораторию ООО «МЛЦ» на исследование. Флаконы были подписаны с указанием № животного в группе (от 1 до 5), наиме-



Рисунок 1. Препарат, подготовленный к транспортировке (слева), нарезанный и помещенный в гистологические кассеты

Figure 1. Prepared for transportation (left), sliced and placed in histology cassettes preparation (right)

нования имплантированного материала (Урослинг, Аксилен, Аксилен Рапид) и срока выведения из эксперимента. Материал каждого животного был вырезан, помещён в гистологические кассеты, кассеты подписывались с указанием наименования группы, срока выведения, номера животного в группе (рис. 1). Участки импланта были взяты тотально в поперечном сечении. Анализ проводился по совокупности выявленных изменений на всех уровнях протяжённости импланта в исследуемом фрагменте.

Гистологический анализ. Материал в кассетах прошел этапы пробоподготовки. Обезвоживание и пропитывание парафином проводили по стандартизированной методике в автоматическом гистологическом процессоре Excelsior™ AS («Thermo Fisher Scientific, Inc.», Waltham, MA, USA) в готовом растворе IsoPREP («Биовитрум», Санкт-Петербург, РФ) и парафиновой среде HISTOMIX («Биовитрум», Санкт-Петербург, РФ). С использованием ротационного микротомы HM 325 («Thermo Fisher Scientific, Inc.», Waltham, MA, USA) изготавливали срезы толщиной 2 – 3 мкм, которые в дальнейшем депарафинировали, дегидратировали, окрашивали гистологическими методами по общепринятой стандартизированной методике гематоксилином-эозином (Г-Э)

в соответствии с рекомендациями производителя («Биовитрум», Санкт-Петербург, РФ), PAS-методом, толуидиновым синим, трихром по Masson.

Микроскопическое исследование проводилось на микроскопе AXIO LAB.A1 («Carl Zeiss AG», Oberkochen, Germany) при ув. $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, $\times 1000$. Результаты анализа были занесены в Excel-таблицы в виде абсолютных значений.

Статистический анализ. Количественные признаки описаны как среднее $\pm$ стандартное отклонение и медиана и интерквартильный размах. Для анализа количественных признаков использовался метод Kruskal-Wallis. Категориальные признаки описаны как абсолютные значения и проценты (%). При анализе категориальных переменных использовался критерий Fisher. Двусторонний уровень значимости установлен как 0,05. Все вычисления производили с использованием языка программирования R версии 4.3.3 («The R Foundation for Statistical Computing», Vienna, Austria).

Результаты

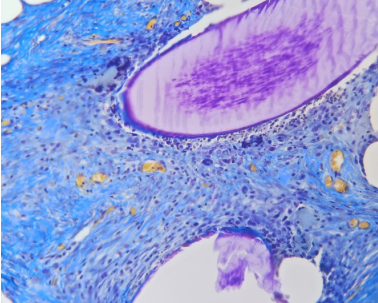
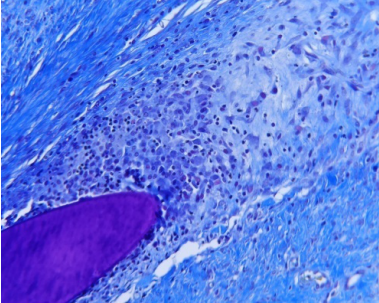
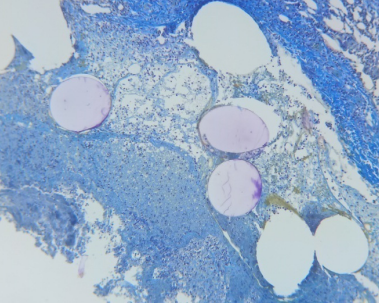
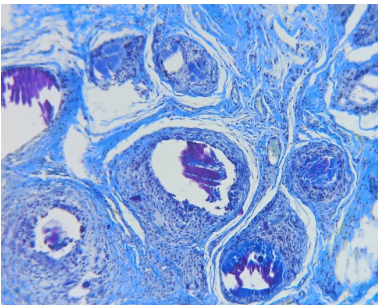
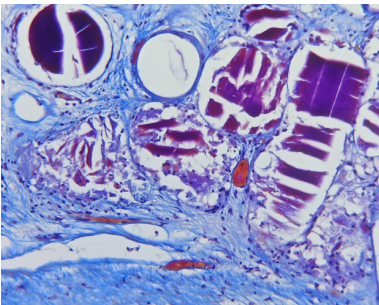
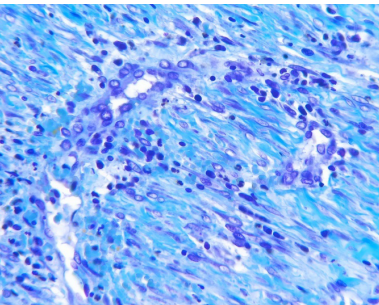
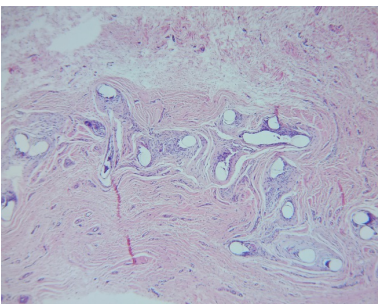
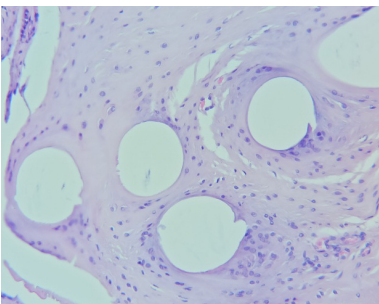
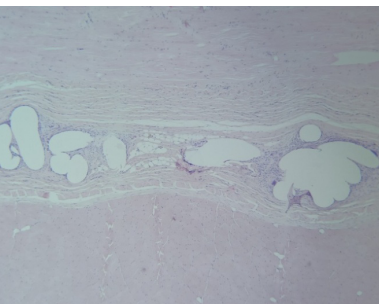
Основные результаты патоморфологического исследования представлены в таблице 1. Примеры гистологической картины на различных сроках имплантации показаны в таблице 2.

Таблица 1. Основные результаты патоморфологического исследования
Table 1. Primal results of pathomorphological study

Исследуемый образец Examined sample	Срок имплантации Implantation period											
	14 дней days				60 дней days				180 дней days			
	Группа 1 (Аксилен) Group 1 (Axilen) N = 5	Группа 2 (Аксилен Рапид) Group 2 (Axilen Rapid) N = 5	Группа 3 (Урослинг) Group 3 (Urosling) N = 3	Группа 1 (Аксилен) Group 1 (Axilen) N = 5	Группа 2 (Аксилен Рапид) Group 2 (Axilen Rapid) N = 5	Группа 3 (Урослинг) Group 3 (Urosling) N = 3	Группа 1 (Аксилен) Group 1 (Axilen) N = 5	Группа 2 (Аксилен Рапид) Group 2 (Axilen Rapid) N = 5	Группа 3 (Урослинг) Group 3 (Urosling) N = 3	Группа 2 (Аксилен Рапид) Group 2 (Axilen Rapid) N = 5	Группа 3 (Урослинг) Group 3 (Urosling) N = 3	
Форменные элементы в зоне имплантации Cells in the implantation zone												
Эозинофилы Eosinophils	21,32 ± 17,30 13,00 [11,60; 39,40]	8,60 ± 8,37 4,40 [2,60; 17,50]	39,57 ± 66,97 1,00 [0,90; -]	2,30 ± 1,69 2,10 [0,90; 3,20]	3,55 ± 2,31 3,80 [2,83; 4,53]	123,57 ± 80,69 169,10 [99,75; -]	0,40 ± 0,43 0,20 [0,10; 0,70]	0,18 ± 0,15 0,20 [0,10; 0,20]	0,77 ± 0,75 0,80 [0,40; -]			P 0,6
Плазматические клетки Plasma cells	3,92 ± 6,79 1,10 [0,40; 1,90]	0,88 ± 0,54 1,20 [0,40; 1,30]	1,30 ± 2,25 0,00 [0,00; -]	1,42 ± 1,55 0,60 [0,30; 3,00]	3,85 ± 2,47 3,70 [1,88; 5,68]	13,43 ± 16,70 4,50 [3,80; -]	0,44 ± 0,33 0,50 [0,30; 0,50]	1,00 ± 0,39 0,90 [0,70; 1,30]	0,50 ± 0,56 0,40 [0,20; -]			0,10
Лимфоциты Lymphocytes	6,98 ± 0,87 7,10 [6,80; 7,60]	13,06 ± 1,66 13,40 [12,40; 13,90]	7,33 ± 5,16 6,10 [4,50; -]	6,52 ± 3,27 7,70 [3,50; 7,80]	11,80 ± 5,73 11,30 [7,73; 15,38]	14,37 ± 9,40 14,70 [9,75; -]	4,00 ± 2,66 3,60 [1,60; 6,70]	6,58 ± 5,67 4,10 [2,90; 11,60]	1,07 ± 1,05 1,10 [0,55; -]			0,2
Макрофаги Macrophages	5,64 ± 1,96 4,90 [4,80; 7,60]	14,68 ± 5,59 13,50 [12,00; 15,40]	10,87 ± 3,51 10,60 [9,05; -]	19,74 ± 5,54 19,20 [18,20; 21,40]	22,83 ± 2,85 22,85 [20,65; 25,03]	11,23 ± 8,30 11,50 [7,15; -]	18,04 ± 7,58 16,80 [11,80; 22,70]	12,46 ± 7,31 13,80 [8,00; 15,60]	21,03 ± 18,23 30,90 [15,45; -]			0,5
Гигантские клетки Giant cells	1,66 ± 1,20 2,50 [0,40; 2,50]	1,42 ± 0,70 1,20 [1,20; 1,60]	0,63 ± 0,71 0,50 [0,25; -]	2,66 ± 0,93 2,50 [1,90; 3,30]	4,05 ± 1,02 4,10 [3,35; 4,80]	0,20 ± 0,17 0,30 [0,15; -]	1,10 ± 0,75 0,90 [0,70; 1,00]	0,86 ± 0,58 1,00 [0,50; 1,10]	0,13 ± 0,12 0,20 [0,10; -]			0,085
Эндотелий Endothelium	12,3 ± 3,98 11,90 [8,65; 16,15]	21,72 ± 3,46 22,40 [18,55; 24,55]	16,16 ± 3,06 15,20 [13,70; -]	19,68 ± 4,29 19,70 [15,90; 23,45]	28,30 ± 10,01 25,70 [20,35; 38,85]	33,43 ± 14,39 26,30 [24,00; -]	20,42 ± 5,22 21,00 [15,15; 25,40]	30,15 ± 3,03 29,60 [27,55; 33,30]	4,50 ± 4,03 5,70 [0,00; -]			0,008
Фибробласты Fibroblasts	75,94 ± 18,78 72,50 [61,50; 87,60]	106,70 ± 16,51 112,00 [90,50; 119,00]	22,50 ± 3,95 22,40 [20,50; -]	35,74 ± 5,13 37,30 [37,00; 38,70]	78,83 ± 13,16 73,00 [72,08; 79,75]	104,43 ± 48,20 100,90 [79,50; -]	30,20 ± 10,74 24,10 [23,70; 39,00]	38,74 ± 15,02 36,50 [32,90; 50,90]	7,37 ± 6,47 10,00 [5,00; -]			0,034
Фиброциты Fibrocytes	25,52 ± 10,10 20,00 [19,70; 32,70]	14,90 ± 6,03 12,90 [12,40; 17,50]	91,20 ± 9,71 96,40 [88,20; -]	37,00 ± 7,86 38,00 [38,00; 42,10]	25,38 ± 6,30 24,15 [22,55; 26,98]	112,57 ± 59,41 145,00 [94,50; -]	33,94 ± 4,89 33,50 [30,50; 34,60]	45,84 ± 11,91 44,60 [39,50; 51,00]	30,33 ± 26,44 42,50 [21,25; -]			0,2

Примечание. Данные представлены в виде среднего ± SD, медиана [Q1; Q3]. Для Группы 3 межквартильный размах представлен в виде [Q1; -] в виду количества наблюдений n = 3.
Note. Data are presented as mean ± SD, median [Q1; Q3]. For Group 3, the interquartile range is presented as [Q1; -] due to the number of observations n = 3.

Таблица 2. Примеры гистологической картины на различных сроках имплантации
Table 2. Histological patterns at different stages of implantation

Дни Days	Название импланта Name of the implant		
	Аксилен Axilen	Аксилен Репид Axilen Rapid	Урослинг 1 Urosling 1
14			
60			
180			

Эозинофилы. В результате исследования было выявлено, что наибольшая инфильтрация эозинофилами на всех сроках отмечалась в группе 3 с максимальным проявлением на сроке 60 дней: данные соотносились с выраженностью вторичных экссудативно-воспалительных процессов и свидетельствовали о высокой вторичной лейкоцитарной активности в тканях, окружающих имплант на протяжении срока не менее 60 дней.

При этом воспалительный процесс стихал к 180-му дню. Наименьшую лейкоцитарную инфильтрацию регистрировали в группе 2 с максимумом своего проявления на 14-й день и затиханием активности к 180-му дню. Таким образом, динамика этого показателя в группах различного срока с итоговым уменьшением к 180-му дню свидетельствовала о том, что инфильтрация эозинофи-

лами отражала некие закономерные воспалительные процессы, индуцированные имплантируемым материалом на сроках 14 и 60 дней, и проявляла себя наиболее мягко в группе 1 и 2 по сравнению с группой 3. Раздражающее (механическое) действие полипропиленового импланта Урослинг наблюдали на протяжении не менее 2 месяцев, импланта Аксилен — не менее 14 дней. Имплант Урослинг вызывал наиболее выраженную гранулоцитарную инфильтрацию на сроках 14 и 60 дней с максимумом на 60-й день. Имплант Аксилен вызывал менее выраженную гранулоцитарную инфильтрацию и только на ранних сроках (14 дней).

В свою очередь, имплант Аксилен Репид не вызывал гранулоцитарной инфильтрации окружающих тканей на всех сроках эксперимента, что свидетельствовало о более мягком (менее травматичном) взаимо-

действию нитей импланта с окружающими тканями на всех сроках имплантации.

Лимфоциты. Как известно, лимфоциты отражают иммунологические механизмы реагирования на присутствие имплантированного материала и вторичные воспалительные реакции. Обращало на себя внимание, наряду с выявленными вторичными экссудативными воспалительными процессами, что в группе 3 к 60-му дню имеет место максимальная выраженность инфильтрированности лимфоцитами на фоне общей высокой воспалительной инфильтрации, полностью исчезающая к 180-му дню по сравнению с группами 1 и 2, что говорит об истощении иммунологических стимулов и развитии инертности к имплантируемому материалу к этому сроку. При этом в группе 2 отмечалась наиболее выраженная инфильтрация лимфоцитами на всех сроках при отсутствии вторичных воспалительных реакций — это свидетельствовало о потенцировании более выраженных иммунологических стимулов материалом импланта на протяжении всех сроков с 14-го по 180-й день. Инфильтрация лимфоцитами в группах 1 и 3 на ранних сроках была обусловлена не только материалом импланта, но и собственно вторичным воспалительным процессом, поэтому можно предположить, что истинная реакция на материал должна была быть значительно менее выраженной. Оценка лимфоцитарной инфильтрации позволяет предположить, что имплант Аксилен Рапид потенцировал более выраженный и более стойкий иммунологический ответ на протяжении всего срока наблюдения по сравнению с имплантами Аксилен и Урослинг.

Макрофаги. Макрофаги отражают общую реакцию организма на присутствие инородного материала. В группе 3 отмечали постепенное нарастание количества макрофагов к сроку 180 дней, что говорило о замедленной, вялотекущей реакции организма на нахождение имплантированного материала, а с учётом того, что рассасывания нитей сетчатого импланта не происходило, такая концентрация макрофагов свидетельствовала о безуспешной попытке организма к резорбции. В группе 1 нарастание происходило к 60-му дню с более выраженной макрофагальной реакцией по сравнению с группой 3, и интенсивность инфильтрации сохранялась

вплоть до 180-го дня, что свидетельствовало о продолжающейся фазе резорбции. Также отмечалась более ранняя активация макрофагального пула в группе 2 с более выраженной инфильтрацией макрофагами по сравнению с другими группами на 14-й день опыта, максимальной концентрацией к 60-му дню (активная резорбция части импланта) и последующим снижением количества макрофагов к 180-му дню по сравнению с группой 1. Сохранение уровня инфильтрированности макрофагами свидетельствовало о потенцировании организма к ограничению оставшегося инородного материала.

Гигантские многоядерные клетки (ГМК). Формирование и наличие многоядерных гигантских клеток типа инородных тел свидетельствовало о текущей резорбции инородного материала — чем их больше, тем выраженнее и целенаправленнее резорбция. В группе 3 максимальное количество клеток формировалось в первые недели имплантации, на сроках 60 и 180 дней клетки были единичными, что свидетельствовало о безуспешности резорбции данного вида материала и его инертности, стимулов для формирования ГМК недостаточно. В группе 1 отмечалось более выраженное формирование ГМК с максимальным количеством к 60-му дню, что соответствовало активной резорбции части нитей импланта. К 180-му дню количество ГМК снижалось, но оставалось в достаточном количестве, что свидетельствовало о продолжающемся потенцировании их формирования для осуществления резорбции элементов импланта. В группе 2 отмечалось наибольшее формирование ГМК среди всех групп, с максимальным значением на сроке 60 дней, что обуславливало активное рассасывание деградируемого материала в этот интервал времени. К 180-му дню количество клеток снижалось, но оставалось на достаточном уровне — потенцирование (стимул) к их формированию и активности продолжало действовать.

Таким образом, пул макрофагальной и гигантоклеточной популяции не был связан с вторичным воспалительным экссудативным процессом, он отражал ожидаемые закономерности реакции организма на нахождение имплантированного материала и выявлял следующие особенности в группах: нерассасывающийся имплант

Урослинг потенцировал активность макрофагов с постепенным увеличением их пула к сроку 180 дней, при этом ГМК появлялись в первые недели имплантации в небольшом количестве и практически отсутствовали на сроках 60 и 180 дней, что говорило о его инертности. При этом элементы импланта оставались в неизменённом качестве на протяжении всего срока эксперимента, что вызывало значимую фибропластическую реакцию в окружающих тканях. Имплант Аксилен частично резорбировался к 60-му дню, что отражалось в максимальном количестве пула макрофагов и ГМК, в дальнейшем процессы рассасывания приостанавливались, количество ГМК значительно сокращалось, а количество макрофагов оставалось высоким, что обуславливало фибропластическую реакцию (формирование капсулы). Имплант Аксилен Рапид показывал на ранних сроках (14 дней) максимальное количество привлечённых макрофагов (то есть материал вызывал активацию макрофагов более раннюю и более выраженную по сравнению с Аксиленом), пул которых нарастает к 60-му дню, на этом же сроке отмечалось наибольшее количество ГМК (разлагаемый материал активно резорбировался на сроке 60 дней), биохимические особенности био-разлагаемого компонента потенцировали образование значительно большего количества ГМК по сравнению с группами 1 и 3. К 180-му дню отмечалось снижение пула макрофагов, концентрирующихся исключительно на остаточных неразлагаемых элементах импланта. Можно утверждать, что реакция на остаточные элементы мягче и менее выражена относительно неразлагаемых элементов Аксилена и Урослинга.

Эндотелий. Эндотелий (клетки эндотелиоциты зрелые и незрелые) в структуре инфильтрата отражают процессы неоваскуляризации, рост грануляционной ткани, её зрелость, редукцию, формирование временного либо стойкого кровеносного русла, что оказывает влияние и отражает процессы воспаления, ремодуляции, формирования новых тканевых структур. Формирование сосудистых почек происходит уже на 2 – 4-й день повреждения тканей, молодые капилляры содержат реактивные набухшие эндотелиальные клетки, поэтому их обнаружение свидетельствует о продолжающемся ангиогенезе и нали-

чии каких-либо стимулов. Вывод общий по ангиогенезу в ложе импланта: в группе 3 максимальное количество вновь образованных сосудов регистрировалось на 60-й день. К 180-му дню отмечалась полная редукция сосудистого русла с сохранением остаточных капилляров. В группе 1 отмечался умеренный ангиогенез без всплесков активности с незначительным увеличением общей площади капиллярного русла к 60-му и 180-му дню. Учитывая факт того, что имплант содержал нерезорбируемую часть, а разлагаемые элементы даже на сроке 180 дней ещё претерпевали деградацию, текущий ангиогенез свидетельствовал о незавершенных процессах резорбции, фиброплазии и т.д. В группе 2 обращал на себя внимание значительно выраженный с первых недель имплантации ангиогенез по сравнению с другими группами с преобладанием вновь образованных сосудов и пролонгированным неоангиогенезом даже на сроке 180 дней. Эти данные косвенно свидетельствовали о потенцирующем неоваскуляризацию действии недеградируемого материала с длительным поддержанием стимуляции к васкуляризации зоны импланта на фоне текущей фиброплазии.

Фибробласты. Фибробласты отражают процессы активного фиброгенеза — формирование свежих, вновь образованных соединительнотканых структур. В группе 3 потенцирование фиброгенеза происходило постепенно, максимум достигался на 60-й день и совпадал с экссудативным воспалением. Процесс фиброгенеза завершался к 180-му дню. С учётом того, что элементы импланта не рассасывались, можно было предположить, что в скором времени произошло бы оголение его структур — возможны осложнения травматического характера. В группе 1 потенцирование фиброгенеза было выражено уже на 14-й день эксперимента, отмечалось значительное снижение его активности к 60-му дню. В группе 2 потенцирование фиброгенеза было наиболее выражено среди всех групп на сроках 14 и 60 дней и не было связано с экссудативными процессами. Отмечалось планомерное снижение количества фибробластов к 180-му дню.

Фиброциты. Фиброциты отражают процессы фиброгенеза зрелого этапа формирования соединительной ткани, как правило, сочетаются с коллагенообразованием

фиброзных структур типа капсул, рубцов. В группе 3 выявлялось большое количество зрелых клеток фиброцитов на сроках 14 и 60 дней, что было связано параллельно с выраженными экссудативными воспалительными процессами вторичного плана. К 180-му дню количество клеток снижалось, преобладали зрелые структуры соединительнотканых волокон. В группе 1 определялись фиброциты на всем протяжении опыта в небольшом количестве. В группе 2 отмечалось четкое соответствие зрелых и незрелых форм фиброцитов и фибробластов на сроках 14, 60 и 180 дней с планомерным увеличением количества фиброцитов на фоне планомерного снижения количества фибробластов. По сравнению с другими группами процесс фиброгенеза выглядел более урегулированным. Необходимо было иметь в виду наличие вторичных экссудативных воспалительных изменений в группах 1 и 3, которые, по всей видимости, вмешивались в процессы фиброгенеза и оказывали дисрегулирующую роль.

Обращали на себя внимание координация и согласованность ангиогенеза и фиброгенеза в группе 2 в течение сроков эксперимента. Процессы протекали планомерно, возможно, из-за отсутствия вторичных воспалительных изменений и сохраняли текущую активность к 180-му дню.

Общая тканевая реакция. Если суммировать результаты гистологического исследования, обращает на себя внимание следующее: по сравнению с группой 3 в группах 1 и 2 отмечалась более выраженная реакция неоангиогенеза и фиброгенеза на всех сроках, что свидетельствовало о пролонгированном раздражающем действии элементов импланта на ткани организма. По сравнению с группой 1 в группах 2 и 3 отмечались менее выраженные общие тканевые процессы на сроке 14 и 180 дней, при этом в группе 3 — более значимо. Таким образом, в группе 1 были более выражены процессы воспаления и клеточной инфильтрации. Группа 2 отличалась от тканевых реакций в группах 1 и 3. По сравнению с группой 3 отмечались более выраженные тканевые реакции (большой пул клеточных элементов, рост сосудов и формирование фиброзной ткани на всех сроках). По сравнению с группой 1 отмечалась менее выраженная воспалительная тканевая реакция на сроке 14 и 180 дней, при этом на сроке

60 дней (период резорбции части импланта) отмечалось преобладание количества сосудов и фиброплазии.

Обсуждение

В состав разработанной системы доставки лигатур для аксиальной фиксации структур тазового дна используются ранее известные и широко используемые материалы. Нерассасывающийся компонент сделан из полипропилена, который является самым распространённым материалом для производства имплантов в реконструктивной хирургии тазового дна у женщин [5]. Резорбируемая часть импланта выполнена в двух вариантах: из полидиоксанона и полиглекапрона. Данные соединения являются полиэфирами, деградация которых происходит за счёт гидролиза сложноэфирных связей, а продукты этого процесса полностью метаболизируются организмом [10]. Полидиоксанон был разработан в начале 1980-х годов и благодаря относительно длительной продолжительности деградации (182 – 238 дней) получил широкое распространение в производстве резорбируемых медицинских изделий, где необходим долговременный рассасывающийся материал [11]. Одними из таких изделий являются повсеместно используемые нити PDS («Ethicon, Inc», Johnson & Johnson Company, Cincinnati, OH, USA), Ультрасорб (Линтекс, Санкт-Петербург, РФ).

Полиглекапон был впервые использован в хирургии в 1993 году. Данный материал изготавливается из сополимера гликолида и ε-капролактона и представляют собой синтетический аналог кетгута, не вызывающий выраженных тканевых реакций. Период сохранения прочности составляет 21 – 28 дней. Срок полной резорбции нитей из полиглекапрона находится в диапазоне 60 – 90 дней. Распространённым шовным материалом из полиглекапрона являются нити Monocryl («Ethicon, Inc», Johnson & Johnson Company, Cincinnati, OH, USA), Моносорб (Линтекс, Санкт-Петербург, РФ). Как полидиоксанон, так и полиглекапон считаются неантигенными и апиrogenными и вызывают минимальную реакцию тканей при резорбции после имплантации, что было также отмечено и в нашем исследовании. Таким образом, разработанные системы доставки лигатур Аксилен и Аксилен-Рapid выполнены из хорошо изученных

и повсеместно используемых, безопасных материалов.

Очевидные недостатки нерезорбируемых сетчатых имплантов ранее сподвигли исследователей на поиски материалов для производства имплантов, снижающих потенциальные риски их применения.

В рамках исследования L. Нумранова et al. (2018) были разработаны и оценены импланты из поликапролактона и уреидопиримидинона, полученные путём электроспиннинга. Результаты показали, что их прочность недостаточна ввиду слишком ранней резорбции импланта [12]. Наличие нерассасывающихся лигатур в разработанной нами системе их доставки, предположительно, должно решить данную проблему. В свою очередь, исследование I.A. Eisenakh et al. (2020) сосредоточилось на сравнении физических и биомеханических характеристик разработанного для реконструктивной хирургии биополимера, состоящего из поликапролактона и политриметилена, синтезированного методом электроспиннинга, с полипропиленовым имплантом. Они обнаружили, что, хотя биополимер обладает свойствами, схожими с полипропиленом в плане растяжения и прочности на разрыв, он вызывает более интенсивный фиброз [13]. Напротив, результаты нашего исследования показывают, что процесс фиброза более выражен в группе с полипропиленовым имплантом. Исследование L. Yao et al. (2017) было посвящено разработке и оценке полилактидных вязаных резорбируемых имплантов для реконструкции тазового дна. При сравнении с полипропиленовым имплантом было выявлено, что полилактидные сетки превосходят их по показателям разрывной нагрузки в эксперименте *in vivo* [14]. Аналогичные данные были получены и в нашем эксперименте. В исследовании S. Roman et al. (2016) были оценены альтернативные материалы для хирургической коррекции ПТО и СНМ. Сравнивая реакцию организма и биомеханические свойства материалов после имплантации у кроликов, исследователи обнаружили, что импланты из поли-L-молочной кислоты и полиуретана лучше интегрировались в ткани хозяина и вызывали меньшую воспалительную реакцию, чем полипропиленовые и поливинилиденфторидные импланты [15]. Полученные в нашем эксперименте данные сопоставимы с данными результатами. Ча-

стично резорбируемые системы доставки лигатур Аксилен и Аксилен-рапид вызывают меньшую воспалительную реакцию на всех сроках имплантации.

C.C. Chen et al. (2007) ранее были сформулированы характеристики идеального импланта для реконструктивной хирургии тазового дна. К этим характеристикам относились химическая и физическая инертность, отсутствие канцерогенного эффекта, механическая прочность, стерильность, доступность и дешевизна, минимальный риск инфицирования и отторжения. В хирургии ПТО и СНМ оптимальный имплант после заживления должен восстанавливать нормальную анатомию и функцию тазового дна, а также быть более прочным или таким же, как собственная ткань. Процесс установки подобного импланта должен быть простым, выдерживать потенциальную механическую нагрузку и противостоять усадке [16].

Полученные данные подтверждают, что применение полипропилена в сочетании с резорбируемыми полимерами, такими как полиглекапрон и полидиоксанон, в системах доставки лигатур для реконструктивной хирургии тазового дна являются более безопасными и не менее эффективными в сравнении с нерезорбируемыми имплантами. Эти материалы, благодаря своим химическим свойствам и длительным срокам резорбции, обеспечивают необходимую поддержку в процессе заживления, при этом минимизируя риски, связанные с воспалением и отторжением, которые часто встречаются при использовании исключительно нерезорбируемых материалов.

Заключение

Разработанные импланты Аксилен и Аксилен Рапид соответствуют многим критериям идеального импланта, включая химическую и физическую инертность, механическую прочность и доступность. При этом они также способствуют восстановлению нормальной анатомии и функции тазового дна и демонстрируют устойчивость к механическим нагрузкам и усадке. Итоговые выводы о преимуществах разработанных систем доставки лигатур могут быть сделаны только после дополнительных рандомизированных клинических исследований, что позволит определить долгосрочную безопасность и эффективность имплантов.

Список литературы | References

1. Ugianskiene A, Davila GW, Su TH; FIGO Urogynecology and Pelvic Floor Committee. FIGO review of statements on use of synthetic mesh for pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;147(2):147-155. DOI: 10.1002/ijgo.12932
2. Developed by the Joint Writing Group of the American Urogynecologic Society and the International Urogynecological Association. Joint position statement on the management of mesh-related complications for the FPMRS specialist. *Int Urogynecol J.* 2020;31(4):679-694. DOI: 10.1007/s00192-020-04248-x
3. Deng T, Liao B, Luo D, Shen H, Wang K. Risk factors for mesh erosion after female pelvic floor reconstructive surgery: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2016;117(2):323-343. DOI: 10.1111/bju.13158
4. Nolfi AL, Brown BN, Liang R, Palcsey SL, Bonidie MJ, Abramowitch SD, Moalli PA. Host response to synthetic mesh in women with mesh complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):206.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.04.008
5. Mangir N, Aldemir Dikici B, Chapple CR, MacNeil S. Landmarks in vaginal mesh development: polypropylene mesh for treatment of SUI and POP. *Nat Rev Urol.* 2019;16(11):675-689. DOI: 10.1038/s41585-019-0230-2
6. Novitsky YW, Cristiano JA, Harrell AG, Newcomb W, Norton JH, Kercher KW, Heniford BT. Immunohistochemical analysis of host reaction to heavyweight-, reduced-weight-, and expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE)-based meshes after short- and long-term intraabdominal implantations. *Surg Endosc.* 2008;22(4):1070-1076. DOI: 10.1007/s00464-007-9737-3
7. Liang R, Abramowitch S, Knight K, Palcsey S, Nolfi A, Feola A, Stein S, Moalli PA. Vaginal degeneration following implantation of synthetic mesh with increased stiffness. *BJOG.* 2013;120(2):233-243. DOI: 10.1111/1471-0528.12085
8. Шкарупа Д.Д., Шахалиев Р.А., Шульгин А.С., Филипенко Т.С., Кубин Н.Д., Сучков Д.А., Шкарупа О.А. Разработка нового поколения синтетических имплантов для хирургической коррекции пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи. *Вестник урологии.* 2022;10(4):109-119. Shkarupa D.D., Shakhaliyev R.A., Shulgin A.S., Filipenko T.S., Kubin N.D., Suchkov D.A., Shkarupa O.A. New-generation synthetic implants for the surgical correction of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: design and testing. *Urology Herald.* 2022;10(4):109-119. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-109-119
9. Шкарупа Д.Д., Шахалиев Р.А., Шульгин А.С., Филипенко Т.С., Кубин Н.Д., Лабетов И.А., Сучков Д.А. Сравнение биомеханических свойств нерезорбируемого и частично резорбируемых сетчатых имплантов, используемых при хирургии недержания мочи и пролапса гениталий (экспериментальное исследование). *Вестник урологии.* 2023;11(1):116-124. Shkarupa D.D., Shakhaliyev R.A., Shulgin A.S., Filipenko T.S., Kubin N.D., Labetov I.A., Suchkov D.A. Comparison of biomechanical properties of non-absorbable and partially absorbable mesh implants used in surgery for urinary incontinence and genital prolapse: experimental study. *Urology Herald.* 2023;11(1):116-124. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-116-124
10. Gunatillake PA, Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *Eur Cell Mater.* 2003;5:1-16; discussion 16. DOI: 10.22203/ecm.v005a01
11. Ray JA, Doddi N, Regula D, Williams JA, Melveger A. Polydioxanone (PDS), a novel monofilament synthetic absorbable suture. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;153(4):497-507. PMID: 6792722.
12. Hympanova L, Mori da Cunha MGMC, Rynkevicius R, Wach RA, Olejnik AK, Dankers PYW, Arts B, Mes T, Bosman AW, Albersen M, Deprest J. Experimental reconstruction of an abdominal wall defect with electrospun polycaprolactone-ureidopyrimidinone mesh conserves compliance yet may have insufficient strength. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2018;88:431-441. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2018.08.026
13. Eisenakh IA, Bondarev OI, Mozes VG, Lapii GA, Lushnikova EL. Features of In Vitro Degradation and Physical Properties of a Biopolymer and In Vivo Tissue Reactions in Comparison with Polypropylene. *Bull Exp Biol Med.* 2020;170(1):88-92. DOI: 10.1007/s10517-020-05010-5
14. Lu Y, Dong S, Zhang P, Liu X, Wang X. Preparation of a polylactic acid knitting mesh for pelvic floor repair and in vivo evaluation. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2017;74:204-213. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2017.05.034
15. Roman S, Urbánková I, Callewaert G, Lesage F, Hillary C, Osman NI, Chapple CR, Deprest J, MacNeil S. Evaluating Alternative Materials for the Treatment of Stress Urinary Incontinence and Pelvic Organ Prolapse: A Comparison of the In Vivo Response to Meshes Implanted in Rabbits. *J Urol.* 2016;196(1):261-269. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.067
16. Chen CC, Ridgeway B, Paraiso MF. Biologic grafts and synthetic meshes in pelvic reconstructive surgery. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(2):383-411. DOI: 10.1097/GRF.0b013e31804b184c

Сведения об авторах | Information about the authors

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

Рустам Алигисметович Шахалиев | **Rustam A. Shakhaliyev**
<https://orcid.org/0000-0003-2450-7044>; rustam.shahaliyev@gmail.com

Андрей Сергеевич Шульгин — канд. мед. наук | **Andrey S. Shulgin** — Cand.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0002-8655-7234>; shulginandrey74@mail.ru

Татьяна Сергеевна Филипенко — канд. тех. наук | **Tatiana S. Filipenko** — Cand.Sc.(Tech)
<https://orcid.org/0000-0001-7878-6371>; rdd.lintex@gmail.com

Никита Дмитриевич Кубин — д-р мед. наук | **Nikita D. Kubin** — Dr.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0001-5189-4639>; nikitakubin@gmail.com

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



Эндоскопическое лечение обструктивного эктопического уретероцеле с сопутствующим уролитиазом

© Алексей Г. Мартов^{1,2,3}, Сергей К. Яровой⁴, Зелимхан Т. Тохтиев²,
Сергей В. Дутов^{1,2}, Андрей С. Андронов^{1,2}, Магомед М. Адилханов¹

¹ Центральная клиническая больница гражданской авиации [Москва, Россия]

² Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна — Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования [Москва, Россия]

³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова — Медицинский научно-образовательный центр [Москва, Россия]

⁴ Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва [Москва, Россия]

Аннотация

Эктопическое уретероцеле является редкой аномалией верхних мочевых путей, часто сопровождающейся образованием вторичных камней в связи с развитием нарушения оттока мочи по мочеточнику. В статье приводится клиническое наблюдение, в котором отображены особенности диагностики и возможности оперативного лечения данного состояния, включая малоинвазивные эндоскопические вмешательства. Особое внимание уделяется рассмотрению различных оперативных подходов и их эффективности в улучшении качества жизни пациентов. Сравнительный анализ различных методик показывает, что эндоскопическая коррекция, несмотря на некоторые ограничения, остаётся предпочтительным вариантом из-за малой частоты осложнений и быстрой реабилитации.

Ключевые слова: уретероцеле; уролитиаз; аномалии мочевых путей

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Пациент подписал информированное согласие на обработку и публикацию персональных данных. **Вклад авторов:** А.Г. Мартов — научное руководство, анализ данных, критический обзор, научное редактирование; С.К. Яровой, З.Т. Тохтиев — концепция исследования, разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ данных, обзор литературы, написание текста рукописи; С.В. Дутов — анализ данных, сбор данных, критический обзор, научное редактирование; А.С. Андронов, М.М. Адилханов — сбор данных, обзор литературы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Зелимхан Таймуразович Тохтиев; z.tokhtiev@yourology.ru

Поступила в редакцию: 04.07.2024. **Принята к публикации:** 09.10.2024. **Опубликована:** 26.10.2024.

Для цитирования: Мартов А.Г., Яровой С.К., Тохтиев З.Т., Дутов С.В., Андронов А.С., Адилханов М.М. Эндоскопическое лечение обструктивного эктопического уретероцеле с сопутствующим уролитиазом. *Вестник урологии*. 2024;12(5):74-84. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-3-74-84.

Endoscopic treatment of obstructive ectopic ureterocele complexed with concomitant urolithiasis

© Aleksey G. Martov^{1,2,3}, Sergey K. Yarovoy⁴, Zelimkhan T. Tokhtiyev²,
Sergey V. Dutov^{1,2}, Andrey S. Andronov^{1,2}, Magomed M. Adilkhanov¹

¹ Civil Aviation Central Clinical Hospital [Moscow, Russian Federation]

² Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre — Medical and Biological University of Innovation and Further Education [Moscow, Russian Federation]

³ Lomonosov Moscow State University (Lomonosov University) — Medical Research and Education Centre [Moscow, Russian Federation]

⁴ Pletnev City Clinical Hospital [Moscow, Russian Federation]

Abstract

Ectopic ureterocele is a rare anomaly of the upper urinary tract, often accompanied by the growth of secondary stones caused by impaired urinary outflow. The article presents a clinical case, which shows the peculiarities of diagnosis and possibilities of surgery of this condition, including minimally invasive endoscopic interventions. Emphasis is placed on the consideration of different surgical approaches and their effectiveness in improving the quality of life of patients. Comparative analysis of different techniques shows that endoscopic correction, despite some limitations, remains the preferred option due to the low incidence of complications and rapid rehabilitation.

Keywords: ureterocele; urolithiasis; urinary tract anomalies.

Financing. The study was not sponsored funding/support.

Conflict of interest. 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:

A.G. Martov — supervision, data analysis, critical review, scientific editing;

S.K. Yarovoy, Z.T. Tokhtiyev — study concept, study design development, data acquisition, data analysis, literature review, drafting the manuscript;

S.V. Dutov — data analysis, data acquisition, critical review, scientific editing;

A.S. Andronov, M.M. Adilkhanov — data acquisition, literature review.

✉ **Corresponding author:** Zelimkhan T. Tokhtiyev; z.tokhtiev@urology.ru

Received: 07/04/2024. **Accepted:** 10/09/2024. **Published:** 10/26/2024.

For citation: Martov A.G., Yarovoy S.K., Tokhtiyev Z.T., Dutov S.V., Andronov A.S., Adilkhanov M.M. Endoscopic treatment of obstructive ectopic ureterocele complexed with concomitant urolithiasis. *Urology Herald*. 2024;12(5):74-84. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-3-74-84.

Введение

Ввиду стремительного развития различных методов диагностики наблюдается значительное увеличение процента пренатальной и постнатальной диагностики урологических заболеваний, что привело к увеличению выявляемости аномалий мочеполовой системы. Среди этих аномалий особое внимание привлекает уретероцеле. Это редко встречаемая и недостаточно изученная аномалия, характеризующаяся кистовидным расширением терминального отдела мочеточника [1]. Чаще всего данное состояние наблюдается у женщин и детей и нередко связано с полным удвоением почки [2].

Уретероцеле диагностируется у 1 на 500 – 4000 пациентов всех возрастных групп, с более высокой представленностью среди лиц европеоидной этнической принадлежности [1, 2]. В зависимости от местоположения и в связи с анатомической структурой почки, уретероцеле подразделяется на ортотопическое (внутрипузырное, ассоциирующееся с неудвоенной почкой) и эктопическое (внепузырное, чаще связанное с удвоением почки) [3, 4].

Эктопическое уретероцеле (ЭУ) — один из вариантов обструкции устья терминального отдела мочеточника, приводящей к наиболее тяжёлым нарушениям пассажа мочи и функции почки. Обычно ЭУ возникает при низкой эктопии устья мочеточника по направлению к выходу из мочевого пузыря [1]. При полном удвоении почки чаще всего уретероцеле возникает в мочеточнике верхней половины удвоенной почки, по закону Weigert-Meyer устье мочеточника верхней половины расположено ниже и медиальнее устья нижней половины.

В литературе описаны случаи эктопического уретероцеле в ситуациях, когда устье мочеточника находится в области шейки мочевого пузыря, наружного сфинктера,

задней уретры (у мужчин), а также при парауретральной эктопии устья мочеточника (у женщин). Существует описание случаев эктопического уретероцеле при низкой эктопии устья мочеточника в предстательную железу, семенной пузырек, семявыносящий проток, влагалище, матку и фаллопиеву трубу (рис. 1А, 1В) [4]. Уретероцеле часто сопровождается образованием конкрементов из-за застоя мочи и / или инфекций мочевыводящих путей (ИМП), частота которых достигает 39% [5].

Диагностика этого состояния, ввиду нечеткой клинической картины и разнообразия его форм остаётся сложной задачей для современной урологии. Нелеченные уретероцеле могут существенно ухудшить качество жизни человека. Рецидивирующая ИМП, боль в пояснице и (в редких случаях) хроническая боль в животе, недержание мочи у лиц женского пола — основные симптомы этого заболевания. Наиболее частым осложнением уретероцеле является уролитаз. В рамках исследования связи между уретероцеле и уролитиазом В.В Дутовым и соавт. (2014) проведено исследование 118 больных с уретероцеле. Средний возраст участников составил $41,9 \pm 2,0$ лет. Результаты показали, что у 51 (43,2%) больного уретероцеле сочеталось с уролитиазом [6].

В мировой литературе вопросы оперативного лечения подобных форм уретероцеле у взрослых мужчин рассмотрены недостаточно и зачастую однобоко. Эндоскопическая методика коррекции обструктивного эктопического уретероцеле, несмотря на её явные преимущества в виде малоинвазивности, эффективности и минимальной вероятности рецидивов, также обладает существенными недостатками. К ним относится возможное развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), который может привести к рецидивирующей

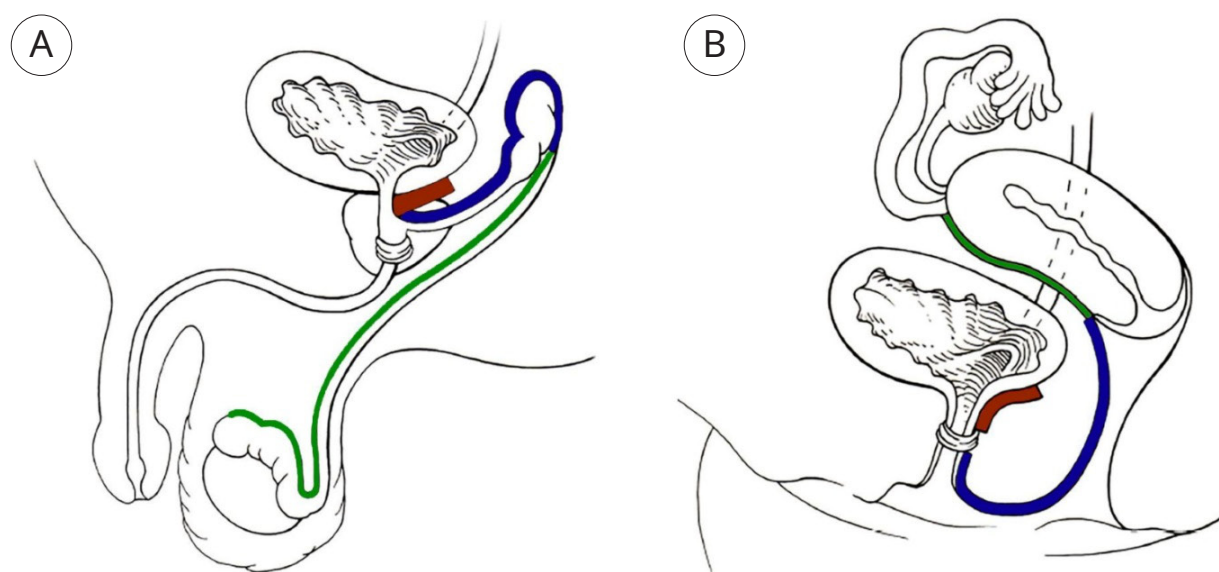


Рисунок 1. Путь эктопии мочеточника: А — путь эктопии устья добавочного мочеточника у мужчин. Наиболее частая локализация эктопического устья добавочного мочеточника в основание мочевого пузыря (красная линия). Реже происходит эктопия в семенные пузырьки или семявыносящий проток (синяя линия). Самым редким вариантом эктопии устья добавочного мочеточника является эктопия в семенной канатик (зелёная линия); В — путь эктопии устья добавочного мочеточника у женщин. Наиболее частая локализация эктопического устья добавочного мочеточника от треугольника мочевого пузыря до основания мочевого пузыря и наружного сфинктера мочевого пузыря (красная линия). Реже происходит эктопия в уретру дистальнее наружного сфинктера мочевого пузыря, промежности или влагалища, что создаёт клиническую картину недержания мочи (темно-синяя линия). Самым редким вариантом эктопии устья добавочного мочеточника является эктопия в матку или фаллопиеву трубу (зелёная линия)

Figure 1. Ureter ectopic ways: A — Ectopic pathway in boys. Midline sagittal illustration of the male pelvis with complete ureteral duplication shows the pathway of the upper pole ectopic ureter. The pathway of the upper pole ectopic ureter is outlined in blue. The most common ectopic locations are from the bladder trigone to the bladder base and external sphincter (red line). Less commonly, an ectopic ureter inserts into the ejaculatory duct or seminal vesicle (blue line). Rarely, the ectopic ureter inserts into the vas deferens (green line); B — Ectopic pathway in girls. Midline sagittal illustration of the female pelvis with complete ureteral duplication shows the pathway of the upper pole ectopic ureter. The pathway of the upper pole ectopic ureter is outlined in red. The most common ectopic locations are from the bladder trigone to the bladder base and external sphincter (blue line). Less commonly, the ectopic ureter inserts into the urethra below the external sphincter, perineum or vagina (medium pink line). Rarely, the ectopic ureter inserts into the uterus or fallopian tube (green line).

щему пиелонефриту и нефросклерозу [7].

Альтернативой эндоскопическим вмешательствам служат реимплантация мочеточника, геминефрэктомия и ипсилатеральный уретеро-уретероанастомоз. Такие виды вмешательств более инвазивны по сравнению с эндоскопическим подходом, требуют более высокого уровня квалификации уролога, однако также полностью не избавляют пациента от риска ПМР и рецидивирующего пиелонефрита. При этом вопросы малоинвазивных трансуретральных вмешательств при эктопических уретероцеле остаются вне активного научного обсуждения.

Цель исследования: демонстрация клинического наблюдения успешного лечения эктопического уретероцеле, а также прове-

дение литературного обзора оперативных вмешательств, применяемых для лечения данной аномалии.

Клиническое наблюдение

В 2023 году во 2-е урологические отделение ГКБ им. Д.Д. Плетнёва был госпитализирован пациент С., 50 лет, предъявляющий жалобы на боль в поясничной области слева (7 баллов по шкале ВАШ) с эпизодами повышения температуры тела, мочеиспускание с отделением мутной мочи, дизурию (по шкале IPSS 18 баллов, что соответствует умеренным расстройствам мочеиспускания). По данным урофлоуметрии (УФМ), максимальная скорость потока мочи — 10,2 мл/с, средняя скорость потока мочи — 8,5 мл/с. Учащённое мочеиспус-



Рисунок 2. Ультразвуковая картина эктопического уретоцеле. Визуализируется расширенный мочеточник, эктопированный в основание мочевого пузыря

Figure 2. Ultrasound scan of ectopic ureterocele. Visualised dilated ureter ectoped at the bladder base

ние пациент отмечает с момента полового созревания, эпизоды ноющих болей в поясничной области слева наблюдаются на протяжении 5 месяцев.

При ультразвуковом исследовании мочевого пузыря визуализируется интрамуральный отдел расширенного до 25 мм левого добавочного мочеточника, впадающего в мочевой пузырь на уровне шейки мочевого пузыря (эктопия мочеточника), деформируя её, мочеточниковый выброс не определяется (рис. 2).

При мультиспиральной компьютерной томографии почек с внутривенным контрастированием левая почка удвоена по I-образному типу, паренхима верхнего сегмента неравномерно истончена до 1,5 – 5 мм. Мочеточник верхнего сегмента левой почки извитой, с коленообразной девиацией в верхней трети, расширен на всем протяжении до 18 – 21 мм; в нижней трети мочеточника визуализируется конкремент 15 × 7 × 9,5 мм, плотностью до 1300HU. Определяется замедленное контрастирование верхнего сегмента левой почки, пиело- и каликоэктазия до 42 мм (рис. 3А, 3В).

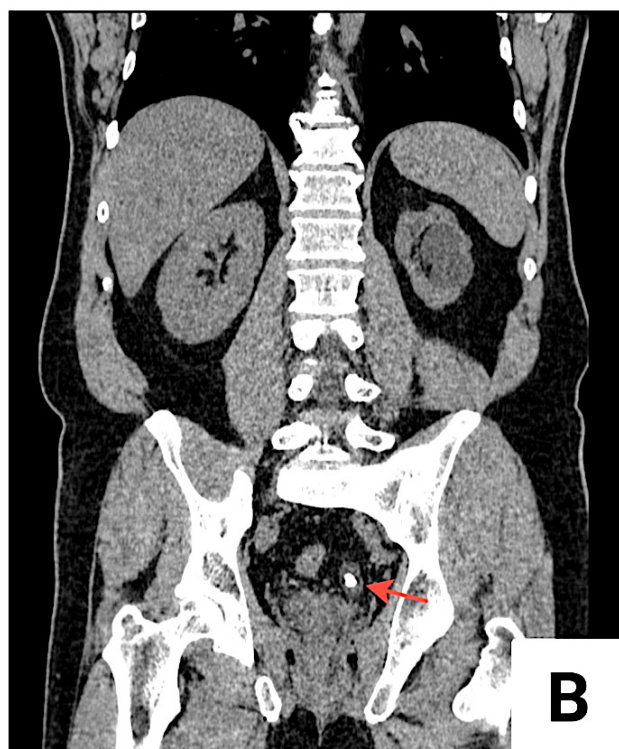
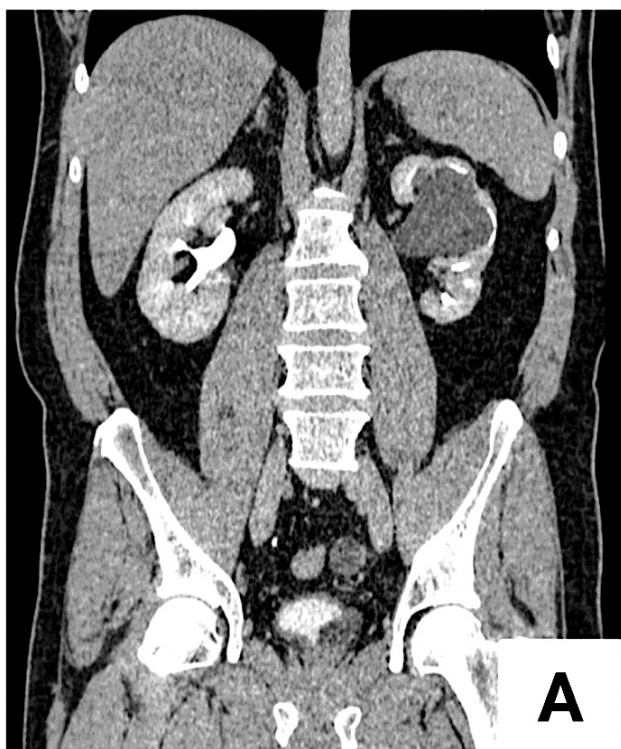


Рисунок 3. КТ-томограммы почек и забрюшинного пространства (с внутривенным контрастированием): А — гидронефротическая трансформация верхней половины левой почки; В — конкремент уретоцеле (красная стрелка)

Figure 3. CECT scans of the kidneys and ureters: A — hydronephrotic transformation of the upper moiety of the left kidney; B — ureterocele stone (red arrow)

По данным статической нефросцинтиграфии с Тс-99m-Технемек от 12.01.2023, определяются выраженные очаговые изменения в паренхиме левой почки. Секреторная функция левой почки составляет 30%. Общий объём функционирующей паренхимы 78%.

В общем и биохимическом анализе крови изменений не выявлено. В общем анализе мочи обильный осадок, состоящий преимущественно из эритроцитов. В посеве мочи микроорганизмов не выявлено.

На основании жалоб, данных анамнеза заболевания, лабораторных и инструментальных методов исследования пациенту установлен диагноз «Обструктивное эктопическое уретероцеле мочеоточника верхней половины удвоенной левой почки. Гидронефротическая трансформация верхней половины удвоенной левой почки. Камень уретероцеле слева. Хронический пиелонефрит, ремиссия».

Выраженный болевой синдром, дизурия, отсутствие адекватного оттока мочи из верхней половины удвоенной почки, приведшее к гидронефротической трансформации, рецидивирующим инфекциям мочевых путей (ИМП) и образованию камня, являются абсолютным показанием для оперативного вмешательства.

За час до оперативного вмешательства с целью антибактериальной профилактики больному назначен цефтриаксон 1000 мг внутривенно.

Плановое оперативное вмешательство проведено в рентген-операционной 2-го урологического отделения ГКБ им. Д.Д. Плетнёва. Больному выполнена спинальная анестезия, вмешательство проводилось в литотомическом положении. Резектоскоп 26 Ch беспрепятственно проведён по уретре в мочевой пузырь. Ёмкость мочевого пузыря — 300 мл, слизистая без особенностей. Устья мочеточников расположены типично, щелевидные. Далее произведено опорожнение мочевого пузыря, визуализировано выбухание слизистой в области шейки мочевого пузыря на 3 часа условного циферблата, пролабирующее в простатический отдел уретры (рис. 4А). Образование расценено как уретероцеле, однако устье мочеточника от верхней половины удвоенной почки визуализировать не удалось. С учётом возможной эктопии устья добавочного мочеточника больному

дополнительно произведено эндоскопическое обследование задней уретры, в ходе которого визуализировано эктопированное устье добавочного мочеточника, находящееся на левой полукружности простатического отдела уретры. Гидравлический тест отрицательный, устье не смыкается (рис. 4В). Выполнена биполярная электрорезекция уретероцеле в области простатического отдела уретры и шейки мочевого пузыря, визуализирован просвет расширенного мочеточника. Отмечаются воспалительные изменения в интрамуральном отделе поражённого мочеточника, визуализирован конкремент до 1,5 см, который с потоком жидкости переместился к зоне резекции (рис. 4С). Калибр мочеточника позволил провести резектоскоп до интрамурального отдела, конкремент захвачен петлёй и перемещён в полость мочевого пузыря, где подвергнут механической цистолитотрипсии (рис. 4Д). Интраоперационной кровопотери не было. Мочевой пузырь дренирован уретральным катетером 20 Ch с баллоном на 15 мл. С учётом диаметра мочеточника и низкой эктопии устья мочеточника принято решение не дренировать верхнюю половину левой почки внутренним стентом. Время операции составило 25 минут.

Послеоперационный период протекал гладко, уретральный катетер удалён на первые сутки. При контрольном ультразвуковом исследовании почек нарушения оттока мочи из верхних мочевыводящих путей, резидуальных фрагментов выявлено не было. На третьи сутки послеоперационного периода пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара под амбулаторное наблюдение врача-уролога.

Для оценки качества мочеиспускания через 3 месяца после оперативного лечения выполнена УФМ: средняя скорость мочеиспускания (Q_{avg}) составляет 11,5 мл/с, максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) — 15,0 мл/с.

С целью мониторинга функции левой почки через 3 месяца проведена контрольная статическая нефросцинтиграфия с Тс-99m-Технемек: определяются выраженные очаговые изменения в паренхиме левой почки. Секреторная функция левой почки составляет 38%, общий объём функционирующей паренхимы — 84%. Через

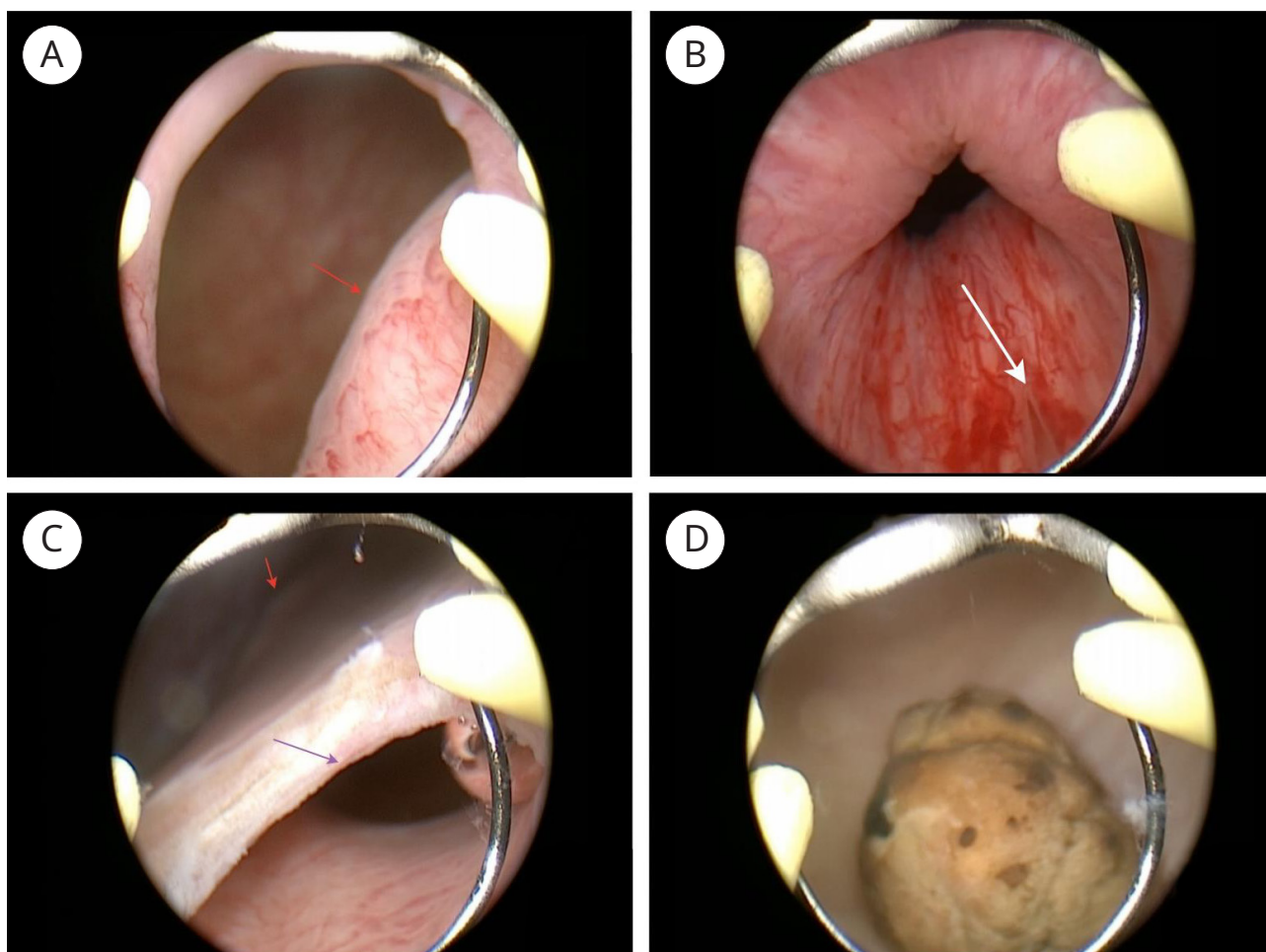


Рисунок 4. Эндоскопическая картина этапов оперативного вмешательства: А — уретероцеле, пролабирующее в шейку мочевого пузыря (красная стрелка); В — устье мочеточника верхней половины удвоенной почки, расположенное в простатическом отделе уретры (белая стрелка); С — резецированное уретероцеле, визуализируется просвет расширенного мочеточника (красная стрелка — устье нижней половины удвоенной почки, фиолетовая стрелка — просвет пораженного мочеточника); D — конкремент уретероцеле, находящийся в мочеточнике, калибр которого позволил переместить конкремент в мочевой пузырь с помощью резектоскопа

Figure 4. Endoscopic view of the surgery: A — ureterocele prolapsing into the bladder neck (red arrow); B — ureteral orifice of the upper moiety of the duplex kidney located in the prostatic urethra (white arrow); C — resected ureterocele, the lumen of the dilated ureter is visualised (red arrow — orifice of the lower moiety of the duplex kidney, purple arrow — lumen of the affected ureter); D — ureterocele stone located in the ureter, the calibre of which allowed the stone to be moved into the bladder with a resectoscope

6 месяцев при повторной статической нефросцинтиграфии с Тс-99m-Технемек секреторная функция левой почки — 45%, общий объём функционирующей паренхимы — 91%. Оперативное вмешательство привело к улучшению функции уретероцеле-ассоциированной почки.

Через 9 месяцев выполнено ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей, по данным которого диаметр лоханки составил 15 мм, диаметр мочеточника в нижней трети — до 7 мм (рис. 5). Никаких клинических проявлений болезни не отмечено.

Обсуждение

Основной вопрос при оказании урологической помощи пациентам с эктопическим уретероцеле состоит в выборе методики оперативного лечения. Принципиальных вариантов четыре: эндоскопическая коррекция, реимплантация мочеточника, геминефрэктомия и ипсилатеральный уретероуретероанастомоз [8]. В удвоенной почке верхний сегмент отвечает только за треть общей функции почки, при патологоанатомическом исследовании в 92% препаратов верхнего сегмента почки обнаруживаются необратимые повреждения. Следова-

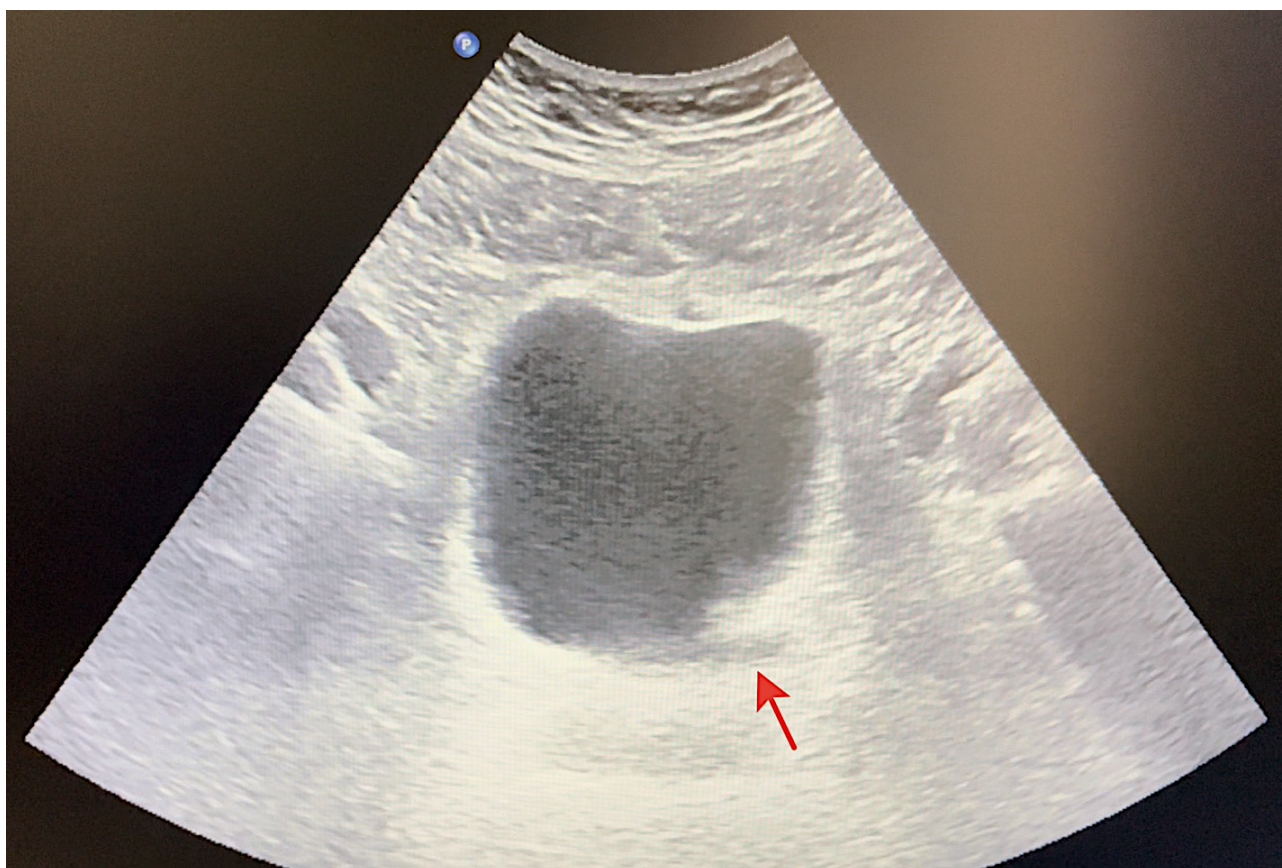


Рисунок 5. Контрольная сонограмма мочевого пузыря через 9 месяцев. Красной стрелкой указан эктопированный в основание мочевого пузыря мочеточник диаметром 7 мм

Figure 5. Ultrasound scan of the bladder after 9 months. The red arrow shows a 7 mm diameter ureter ectopied at the bladder base

но, во многих случаях технически сложная пластическая операция не имеет смысла [1]. Чётких критериев выбора оперативной методики действующая нормативная база, а также научная литература не содержат. Поэтому отдавать предпочтение тому или иному методу приходится, взвешивая аргументы «за» и «против». Рассмотрим в этом ключе все четыре подхода.

Эндоскопическая коррекция (ЭК) чаще всего используется в качестве первого этапа оперативного лечения уретероцеле [9, 10]. Данная методика имеет ряд существенных преимуществ: малая кривая обучения, малая инвазивность, сохранность органа (что особенно актуально при сопутствующей ХПН), быстрая реабилитация. ЭК выполняется с использованием таких инструментов, как нож Collins, Bugbee электрод, петля резектоскопа и лазерное волокно. Классической считается техника трансуретральной инцизии по типу «улыбающегося рта», описанная J.V. Rodriguez в 1984 году, при которой оболочки верхней полусферы

уретероцеле под действием внутрипузырного давления прикрывают расширенное устье, создавая таким образом своеобразную защиту от ПМР. Между тем имеются и недостатки. Рассечение обструктивного уретероцеле может создать предпосылки для ПМР. Для минимизации послеоперационного ПМР в 1990 году Dr. Wenzl впервые описал технику трансуретральной пункции уретероцеле «лейкой», которая заключалась в создании пункционных отверстий (от 10 – 20 отверстий) во внутрипузырной части уретероцеле с помощью гольмиевого лазера. Идея заключается в том, что при наличии достаточного количества маленьких отверстий достигается адекватная декомпрессия, но каждое отдельное отверстие достаточно мало для возникновения послеоперационного ПМР. В 2011 году J. Haddad et al. опубликовали исследование, в котором сравнили 55 последовательных эндоскопических вмешательств, включая пункцию «лейкой» в 34 случаях и разрез / пункцию в 21 случае для декомпрессии обструктив-

ных уретероцеле в период с 1999 по 2015 год. Полученные результаты свидетельствуют о сходной частоте декомпрессии и уменьшении гидронефроза, однако после пункции «лейкой» значительно снизилась частота послеоперационного ПМР по сравнению с группой разреза / пункции (32% против 67%) [11]. Исследование, проведённое E. Pani et al. (2022), продемонстрировало, что у пациентов с эктопическим уретероцеле более чем в 90% случаев после ЭК уретероцеле достигается окончательное излечение [12]. По соотношению затраты / эффективность / риски изучаемый подход на сегодняшний день представляется наиболее выигрышным. Потому, несмотря на все издержки, ЭК может считаться методикой выбора. Отказ от неё должен быть обоснован.

С 2011 по 2024 год 93 пациентам (37 мужчин и 56 женщин, возраст — 18 – 55 лет) с уретероцеле (эктопическое — 17%, ортопическое — 83%) выполнена трансуретральная инцизия уретероцеле с использованием лазерной (64,95%) и электрической (моно- и биполярной) энергии (36,05%) в отделении малоинвазивной урологии ГKB им. Д.Д. Плетнёва. Помимо моно- и биполярной электрохирургии для инцизии уретероцеле использовался гольмиевый (Ho:YAG) лазер Auriga XL («Boston Scientific Corp.», Boston, MA, USA) и тулиевый волоконный лазер (TmFiber) Fiberlase U-max (НПО «ИРЭ Полюс», Фрязино, РФ). Оба лазера применяли в режиме 1 Дж, 10 Гц, 10 Вт. При электрохирургической инцизии использовали стандартные параметры для трансуретральной хирургии мочевого пузыря. У 27 (29%) пациентов уретероцеле сочеталось с камнем (камнями) в его полости размером от 0,4 до 2,3 см, которые были успешно эвакуированы или разрушены путём механической или лазерной литотрипсии. Продолжительность оперативного вмешательства составила в среднем 12 (5 – 27) минут. Продолжительность дренирования мочевого пузыря уретральным катетером — в среднем 16 часов (12 – 20), срок пребывания в стационаре 3 (2 – 4) дня. У 1 (1,03%) пациента с камнем уретероцеле размером 2,0 см возник эпизод гипертермии до 38 °С, который потребовал смены антибактериальной терапии. Период наблюдения составил 12 месяцев, группа наблюдения включала в себя 58

больных, которым на 3-й и 12-й месяцы после эндоскопической коррекции выполняли ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей, по данным которого было выявлено уменьшение гидронефроза, а также отсутствие клинических проявлений ПМР и ИМП.

Реимплантация мочеточника (РМ) — во многих случаях технически сложна. Ведь обсуждается реимплантация эктопического мочеточника поражённой почки! То есть в условиях нарушенной анатомии органов мочевой системы. Однако РМ всегда выполняется с претензией на радикальность коррекции дефекта. Вероятность пузырно-мочеточникового рефлюкса при ней очевидно ниже, чем при эндоскопической коррекции. С нашей точки зрения, РМ может рассматриваться как альтернативная методика, ведь она безопасна для нижнего сегмента и его мочеточника, но обязательным условием является сохранённая функция дилатированной половины почки. W. Liu et al. (2021) продемонстрировали результаты трансвезикоскопической РМ по Cohen у 20 пациентов со средним возрастом 22,5 года с эктопией мочеточника верхнего сегмента удвоенной почки, не отметив интра- и послеоперационных осложнений [13]. Средний срок госпитализации составил 6,7 – 11 дней (диапазон: 5 – 9 дней). Метод реимплантации по Cohen позволяет, не травмируя структуры малого таза, выполнить реимплантацию без разреза стенки мочевого пузыря, а также имеет преимущество в возможности создания антирефлюксного механизма [14]. Также имеются лапароскопический и робот-ассистированный методы РМ. В 2022 году R. Bartra et al. провели сравнительный анализ безопасности и эффективности, обнаружив, что результаты обоих методов сопоставимы [15].

В условиях тяжёлого нефросклероза, который привёл к значительному снижению фильтрационной функции, восстановление уродинамики не сопровождается существенным приростом срока жизни почки. Таким образом, подвергать пациента травматичной операции становится бессмысленным. Отсюда следует важность качественного предоперационного обследования пациента, включающего нефросцинтиграфию, позволяющую не только сравнивать функцию почек друг относительно друга, но и оценивать от-

носительную функцию разных сегментов аномальной почки [16].

Геминефрэктомия (ГНЭ) — наиболее радикальная методика. Она, бесспорно, показана для профилактики развития нефрогенной артериальной гипертензии, пионефроза или инфицированного терминального уретерогидронефроза, то есть в условиях нулевой или близкой к нулевой функции на фоне рецидивирующего инфекционно-воспалительного процесса. Тем не менее ГНЭ является травматичным и сложным вмешательством, порой приводящим к снижению или потере функции интактной половины удвоенной почки ввиду возможной комприметации сосудов её нижнего сегмента. По данным K.R. Sheth et al. (2018), снижение функции наблюдается у 6% пациентов, перенёсших ГНЭ [17]. Возможные осложнения, связанные с ГНЭ, продемонстрировали K. Clement et al. (2018) в систематическом обзоре от 2017 года. В период между 2012 и 2017 годами 66 пациентам со средним возрастом 36,5 лет (диапазон — 17 – 56 лет) выполнена геминефрэктомия верхнего сегмента удвоенной почки. Улучшение симптоматики отмечено у 96,4% пациентов. У 14,5% развились осложнения в послеоперационном периоде, такие как уринома, боль в поясничной области, ИМП, перфорация ипсилатеральной почки [18].

Ипсилатеральный уретероуретероанастомоз — вариант оперативного лечения, вокруг которого ведётся активная дискуссия, посвящённая правомерности вовлечения в зону оперативного воздействия условно здорового мочеточника нижней половины почки. Техника привлекательна с точки зрения её малой травматичности, отсутствия тяжёлых осложнений с фатальными последствиями для почечной паренхимы ипсилатеральной почки. Эта техника исключает воздействие на мочевой пузырь [19].

В 2019 году исследовательской группой под руководством А. Abdelhalim были выявлены факторы, предвещающие неблагоприятные исходы после уретероуретеростомии. Метод применялся у 35 детей, включая 14 — с эктопическим впадением мочеточника, 2 — с ортотопическим уретероцеле, 4 — с эктопическим уретероцеле, 6 — с ПМР в нижнем сегменте, и 9 — с обструкцией верхнего сегмента и рефлюксом в нижний

сегмент почки. У 25,7% детей в послеоперационном периоде наблюдались неблагоприятные исходы, такие как необходимость повторной операции, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей и прогрессирующий гидронефроз. Эти осложнения наблюдались у пациентов с эктопическим уретероцеле, гидронефрозом обоих сегментов удвоенной почки, а также при одновременной уретероуретеростомии и реимплантации мочеточника реципиента [20].

Лапароскопическое клипирование мочеточника (ЛКМ) — самая новая методика лечения обструктивного уретероцеле, ассоциированного с полным удвоением почки, призванная стать более безопасной альтернативой геминефрэктомии и уретероуретероанастомозу. В 2014 году Romao et al. впервые описали данную методику лечения симптомов, связанных с эктопией мочеточника, ассоциированной с нефункционирующим верхним сегментом. Авторы наблюдали 9 девочек с эктопией устья мочеточника и сопутствующим недержанием мочи, которым было проведено лапароскопическое клипирование эктопического мочеточника. По данным двухмесячного наблюдения, все пациенты не предъявляли былых симптомов, но у 8 из 9 девочек развилась бессимптомная гидронефротическая трансформация верхнего сегмента [21]. В 2017 году R.I. Lopes et al. расширили показания к применению данного метода, включив в них пациентов с обструктивным уретероцеле, ассоциированным с плохо функционирующим верхним сегментом и усугубляющимся гидронефрозом. Авторами были опубликованы данные о 35 пролеченных пациентах. Несмотря на отсутствие уменьшения гидронефроза во всех случаях, у 97,2% пациентов отмечено значительное уменьшение уретероцеле в размерах. У 2 больных (5,7%) развились осложнения. У 1 пациента с рецидивирующей ИМП через 2 месяца после оперативного вмешательства развился пионефроз, в результате больному выполнена лапароскопическая нефрэктомия. Другая пациентка с эктопией мочеточника и удвоением почки, имевшая, по данным скинтиграфии, остаточную функцию верхнего сегмента, поступила через 3 года после ЛКМ с ИМП и гидронефрозом на стороне оперативного вмешательства [22].

Преимуществами данной методики яв-

ляются менее инвазивное и более быстрое выполнение по сравнению с другими реконструктивными или радикальными подходами на верхнем сегменте, минимальный риск травмы нижнего сегмента и декомпрессия уретероцеле без послеоперационного ПМР. Необходимо более длительное наблюдение, чтобы оценить результаты данной методики лечения.

При наблюдении за пациентами, перенёвшими оперативное вмешательство на аномальной почке, периодически появляется ещё одна проблема. Вмешательство провели технически безупречно, антибактериальная профилактика сработала, атак пиелонефрита не было, пузырно-мочеточникового рефлюкса, обструкции мочевых путей (по крайней мере, клинически значимых) тоже нет, а функция почки падает.

У наблюдаемого нами пациента мы отметили улучшение функции уретероцеле-ассоциированной почки. К сожалению, в ряде других случаев ситуация бывает иной. Интерстициальный фиброз в исходе любой нефропатии (в том числе обструктивной или рефлюкс-нефропатии) необратим и всегда прогрессирует, причём по нескольким механизмам одновременно. Прогрессирование через активность можно минимизировать, назначив патогенетическую терапию (например, при нефритах) или выполнив оперативное вмешательство на мочевых путях (при всех вариантах обструктивной или рефлюкс-нефропатии). Но вполне очевидно, что прогрессирование через гиперфильтрацию таким путём не замедлить. Таким образом, выполняя

оперативное вмешательство в условиях грубых изменений почечной паренхимы (истончения её по данным ультразвукового сканирования, визуализации участков крупноочагового нефросклероза при компьютерной томографии, наконец, при выявлении интерстициального фиброза при биопсии почки), можно надеяться только на улучшение качества жизни пациента за счёт избавления его от дренажей, непрерывно рецидивирующего пиелонефрита. Некоторое (весьма неопределённое) замедление прогрессирования нефросклероза выступает весомой, но лишь дополнительной целью такого вмешательства. Причём этот эффект тем слабее выражен, чем сильнее исходное повреждение почки.

Выводы

1. При решении вопроса о выборе оперативной методики ключевую роль играет информация о функции заинтересованной почки — выполнить нефросцинтиграфию.

2. Методика выбора и первый этап лечения — эндоскопическая коррекция обструктивного уретероцеле.

3. Описанный в нашем исследовании случай успешного эндоскопического лечения эктопического уретероцеле может служить отправной точкой для дальнейших исследований, направленных на изучение и развитие минимально инвазивных подходов к лечению данной аномалии. Это может привести к значительному совершенствованию тактики лечения, снижению травматичности вмешательств, сокращению сроков реабилитации и, как следствие, улучшению качества жизни пациентов.

Список литературы | References

1. Pohl HG. Embryology, Treatment, and Outcomes of Ureterocele in Children. *Urol Clin North Am.* 2023;50(3):371-389. DOI: 10.1016/j.ucl.2023.04.007
2. Atta ON, Alhawari HH, Murshidi MM, Tarawneh E, Murshidi MM. An adult ureterocele complicated by a large stone: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2018;44:166-171. DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.02.035
3. Sander JC, Bilgutay AN, Stanasel I, Koh CJ, Janzen N, Gonzales ET, Roth DR, Seth A. Outcomes of endoscopic incision for the treatment of ureterocele in children at a single institution. *J Urol.* 2015;193(2):662-666. DOI: 10.1016/j.juro.2014.08.095
4. Didier RA, Chow JS, Kwatra NS, Retik AB, Lebowitz RL. The duplicated collecting system of the urinary tract: embryology, imaging appearances and clinical considerations. *Pediatr Radiol.* 2017;47(11):1526-1538. DOI: 10.1007/s00247-017-3904-z
5. Dominici A, Travaglini F, Maleci M, di Cello V, Rizzo M. Giant stone in a complete duplex ureter with ureterocele. A case report. *Urol Int.* 2003;71(3):336-337. DOI: 10.1159/000072691
6. Дутов В.В., Долгов А.Г., Романов Д.В. Уретероцеле и уролитиаз. *ПМЖ.* 2014;22(29):2096-2099. Dutov V.V., Dolgov A.G., Romanov D.V. Ureterocele and urolithiasis. *RMJ.* 2014;22(29):2096-2099. (In Russian). eLIBRARY ID: 22989698; EDN: TJCEHN
7. Bada Bosch I, De Palacio A, Fernández Bautista B, Ordóñez J, Ortiz R, Burgos L, Parente A, Angulo JM. Endourological treatment of ectopic ureterocele. Our experience in the last 15 years. *Cir Pediatr.* 2023;36(2):78-82. (In English, Spanish). DOI: 10.54847/cp.2023.02.15

8. Paraboschi I, Farneti F, Mantica G, Kalpana P, Tagizadeh A, Anu P, Pankaj M, Garriboli M. Surgical management of complicated duplex kidney: A tertiary referral centre 10-year experience. *Afr J Paediatr Surg.* 2023;20(1):51-58. DOI: 10.4103/ajps.ajps_139_21
9. Wang J, Zhao Y, Chen Z, Geng H, Fang X. Ureterocele with duplex collecting systems and febrile urinary tract infection risk. *Pediatr Surg Int.* 2023;39(1):200. DOI: 10.1007/s00383-023-05442-w
10. Park JS, Lee YS, Lee CN, Kim SH, Kim SW, Lee H, Han SW. Transurethral incision as initial option in treatment guidelines for ectopic ureteroceles associated with duplex systems. *World J Urol.* 2019;37(10):2237-2244. DOI: 10.1007/s00345-018-2607-x
11. Haddad J, Meenakshi-Sundaram B, Rademaker N, Greger H, Aston C, Palmer BW, Kropp BP, Frimberger D. "Watering Can" Ureterocele Puncture Technique Leads to Decreased Rates of De Novo Vesicoureteral Reflux and Subsequent Surgery With Durable Results. *Urology.* 2017;108:161-165. DOI: 10.1016/j.urol.2017.06.008
12. Pani E, Negri E, Cini C, Landi L, Mantovani A, Bortot G, Masieri L. Endoscopic treatment of ureterocele in children: Results of a single referral tertiary center over a 10 year-period. *J Pediatr Urol.* 2022;18(2):182.e1-182.e6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2021.12.008
13. Liu W, Du G, Wu X, Wang X, Wu Y, Zhu G, Ma R, Wu R. Peadiatric transvesicoscopic dismembered ureteric reimplantation for ectopic upper ureter in duplication anomalies. *J Pediatr Urol.* 2021;17(3):412.e1-412.e5. DOI: 10.1016/j.jpuro.2021.01.021
14. Li BS, He Y, Chen Z, Wang ZH, Wen ZQ, Chen X. Transperitoneal Intravesical Technique for Laparoscopic Ureteral Reimplantation to Treat Terminal Ureteral Stenosis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27(6):623-628. DOI: 10.1089/lap.2016.0431
15. Batra R, Agrawal A, Singh A, Ganpule A, Sabnis R, Desai M. Laparoscopic ureteric reimplantation versus robotic-assisted laparoscopic ureteric reimplantation for lower ureter pathology: Single-institutional comparative study. *Int J Urol.* 2022;29(11):1362-1367. DOI: 10.1111/iju.14998
16. Jain V, Agarwala S, Dhua A, Mitra A, Mittal D, Murali D, Kandasamy D, Kumar R, Bhatnagar V. Management and outcomes of ureteroceles in children: An experience of 25 years. *Indian J Urol.* 2021;37(2):163-168. DOI: 10.4103/iju.iju_522_20
17. Sheth KR, White JT, Janzen N, Koh CJ, Austin PF, Roth DR, Tu DD, Mittal A, Wang MH, Gonzales ET, Jorgez C, Seth A. Evaluating Outcomes of Differential Surgical Management of Nonfunctioning Upper Pole Renal Moieties in Duplex Collecting Systems. *Urology.* 2019;123:198-203. DOI: 10.1016/j.urol.2018.06.028
18. Clement K, Hendry J, Keeley FX, Aboumarzouk OM. Heminephrectomy in Adults: A Systematic Review with Cumulative Analysis. *Urol Int.* 2018;101(1):1-6. DOI: 10.1159/000485466
19. Le HK, Chiang G. Long-term Management of Ureterocele in Duplex Collecting Systems: Reconstruction Implications. *Curr Urol Rep.* 2018;19(2):14. DOI: 10.1007/s11934-018-0758-3
20. Abdelhalim A, Chamberlin JD, Truong H, McAleer IM, Chuang KW, Wehbi E, Stephany HA, Khoury AE. Ipsilateral ureteroureterostomy for ureteral duplication anomalies: predictors of adverse outcomes. *J Pediatr Urol.* 2019;15(5):468.e1-468.e6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2019.05.016
21. Romao RL, Figueroa V, Salle JL, Koyle MA, Bägli DJ, Lorenzo AJ. Laparoscopic ureteral ligation (clipping): a novel, simple procedure for pediatric urinary incontinence due to ectopic ureters associated with non-functioning upper pole renal moieties. *J Pediatr Urol.* 2014;10(6):1089-94. DOI: 10.1016/j.jpuro.2014.04.008
22. Lopes RI, Fernandez N, Koyle MA, Dos Santos J, Perez J, Romao R, Lorenzo AJ. Clinical Outcomes of the Upper Urinary Tract after Ureteral Clipping for Treatment of Low Functioning or Nonfunctioning Renal Moieties. *J Urol.* 2018;199(2):558-564. DOI: 10.1016/j.juro.2017.09.080

Сведения об авторах | Information about the authors

Алексей Георгиевич Мартов — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН | **Alexey G. Martov** — Dr.Sc.(Med), Full Prof., Corresp. Member of the RAS

<https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>; martovalex@mail.ru

Сергей Константинович Яровой — д-р мед. наук, профессор | **Sergey K. Yarovoy** — Dr.Sc.(Med), Full Prof.

<https://orcid.org/0000-0003-4543-1480>; yarovoy.sk@yandex.ru

Зелимхан Таймуразович Тохтиев | **Zelimkhan T. Tokhtiev**

<https://orcid.org/0009-0001-5037-1227>; z.tokhtiev@urology.ru

Сергей Валерьевич Дутов — канд. мед. наук | **Sergey V. Dutov** — Cand.Sc.(Med)

<https://orcid.org/0000-0002-5384-355X>; hammerwise@gmail.com

Андрей Сергеевич Андронов — канд. мед. наук | **Andrey S. Andronov** — Cand.Sc.(Med)

<https://orcid.org/0000-0002-5492-6808>; dr.andronov@mail.ru

Магомед Мирзаевич Адилханов | **Magomed M. Adilkanov**

<https://orcid.org/0000-0003-2282-8645>; dr.adilhanov@mail.ru



Герминогенная опухоль неопущенного яичка у пациента с двухсторонним крипторхизмом с мужскими и женскими первичными половыми признаками

© Сергей Б. Петров, Александр В. Арнаут, Ксения А. Никулина,
Сергей А. Рева, Анастасия Д. Царегородцева, Юлиана А. Тихонова

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

Аннотация

Введение. Герминогенная опухоль яичка (ГОЯ) — редкая опухоль, встречающаяся в 1% случаев всех злокачественных новообразований у мужчин, при этом одним из основных факторов риска является крипторхизм.

Цель исследования. Представить редкий клинический случай герминогенной опухоли яичка у пациента с двухсторонним крипторхизмом с мужскими и женскими половыми признаками.

Клинический случай. При обследовании в условиях отделения андрологии и онкоурологии №6 ПСПбГМУ им. И.П. Павлова больного 32 лет с анамнезом двухстороннего крипторхизма выявлено крупное новообразование правого неопущенного яичка. Согласно заключению магнитно-резонансной томографии, к нижнему полюсу правого яичка фиксировано полостное образование, интерпретируемое как увеличенный левый семенной пузырек. Выполнено двухстороннее удаление неопущенных левого и правого (пораженного опухолью) яичек, при этом от нижнего полюса образования определялось отхождение семявыносящего протока, переходящего в слепо заканчивающееся мягкотканное полостное образование (по форме и структуре напоминающее матку), выполнено его удаление. По данным гистологического исследования, новообразование представлено типичной семиномой правого яичка, pT2, мягкотканная полость представлена рудиментарной маткой с маточными трубами. Проведена адъювантная химиотерапия.

Заключение. Продемонстрирован редкий клинический случай герминогенной опухоли неопущенного яичка у пациента с двухсторонним крипторхизмом, нарушением формирования пола (46, XY), синдромом персистенции Мюллеровых протоков. Данные нозологии требуют ранней диагностики и лечения.

Ключевые слова: крипторхизм; герминогенная опухоль; семинома; нарушение формирования пола; ложный гермофродитизм; новообразование яичка; синдром персистенции мюллеровых протоков

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

Вклад авторов: С.Б. Петров — анализ данных, научное редактирование, критический обзор, научное руководство; А.В. Арнаут — концепция исследования, разработка дизайна исследования, обзор литературы, сбор данных, анализ данных, разработка и проведение эксперимента, написание текста рукописи; К.А. Никулина — концепция исследования, разработка дизайна исследования, обзор литературы, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи; С.А. Рева — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, разработка и проведение эксперимента, научное редактирование, критический обзор, научное руководство; А.Д. Царегородцева — сбор данных, работа с биологическим материалом, софтверная поддержка; Ю.А. Тихонова — работа с биологическим материалом, анализ данных, научное редактирование, научное руководство.

✉ **Корреспондирующий автор:** Александр Валерьевич Арнаут; av-arnautov@yandex.ru

Поступила в редакцию: 16.04.2024. **Принята к публикации:** 10.09.2024. **Опубликована:** 26.10.2024.

Для цитирования: Петров С.Б., Арнаут А.В., Никулина К.А., Рева С.А., Царегородцева А.Д., Тихонова Ю.А. Герминогенная опухоль неопущенного яичка у пациента с двухсторонним крипторхизмом с мужскими и женскими первичными половыми признаками. *Вестник урологии*. 2024;12(5):85-91. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-3-85-91.

Germ cell tumour of an undescended testis diagnosed in a patient with bilateral cryptorchidism presenting both male and female primary sex characteristics

© Sergey B. Petrov, Aleksandr V. Arnautov, Kseniya A. Nikulina, Sergey A. Reva,
Anastasiya D. Tsaregorodtseva, Yuliana A. Tikhonova

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

Abstract

Introduction. Testicular germ cell tumor (GCT) is a rare pathology that accounts for about 1% of all malignant neoplasms in men, while cryptorchidism is one of the main risk factors. We present a clinical case of a GCT of an undescended testicle in patient with bilateral cryptorchidism and male to female sexual characteristics.

Objective. To present a rare clinical case of testicular GCT in a patient with disorder of sex development (DSD).

Clinical case. A 32-year-old patient with a history of bilateral cryptorchidism with a large neoplasm of the right undescended testis was detected during examination at the Department of Andrology and Oncourology No. 6 of the Pavlov State Medical University. Based on MRI scans, a cavity formation interpreted as an enlarged left seminal vesicle was fixed to the lower pole of the right testicle. Bilateral removal of the left and right testicles (tumour-affected) was performed. The seminal duct was detected from the lower pole of the formation, passing into a blindly ending soft tissue cavity formation (in shape and structure resembling a uterus) — its removal was performed. Histological examination showed that the neoplasm was a typical seminoma of the right testicle, pT2. The soft tissue cavity was represented by a rudimentary uterus with fallopian tubes. Adjuvant chemotherapy was performed.

Conclusion. We demonstrate a rare clinical case of a GCT of the undescended testis in a patient with bilateral cryptorchidism, DSD (46, XY), and Müllerian duct persistence syndrome. These nosologies require early diagnosis and treatment.

Keywords: cryptorchidism; germ cell tumor; seminoma; disorders of sex development; pseudohermaphroditism; testicular cancer; persistent Müllerian duct syndrome

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

Authors' contribution: S.B. Petrov — data analysis, scientific editing, critical review, supervision; A.V. Arnautov — study concept, study design development, literature review, data acquisition, data analysis, experiment design and implementation, drafting the manuscript; K.A. Nikulina — study concept, study design development, literature review, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; S.A. Reva — study concept, study design development, data analysis, experiment design and implementation, scientific editing, critical review, supervision; A.D. Tsaregorodtseva — data acquisition, biological material processing, software; Yu.A. Tikhonova — biological material processing, data analysis, scientific editing, supervision.

✉ **Corresponding author:** Aleksandr V. Arnautov; av-arnautov@yandex.ru

Received: 04/16/2024. **Accepted:** 09/10/2024. **Published:** 10/26/2024.

For citation: Petrov S.B., Arnautov A.V., Nikulina K.A., Reva S.A., Tsaregorodtseva A.D., Tikhonova Yu.A. Germ cell tumour of an undescended testis diagnosed in a patient with bilateral cryptorchidism presenting both male and female primary sex characteristics. *Urology Herald*. 2024;12(5):85-91. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-3-85-91.

Введение

Герминогенные опухоли яичка (ГОЯ) — редкая патология, составляющая около 1% случаев всех злокачественных новообразований у мужчин. В 90% случаев ГОЯ выявляются у пациентов в возрастной группе 20 – 45 лет [1]. Одним из основных факторов риска развития ГОЯ является крипторхизм, встречающийся примерно у 2 – 3% среди доношенных новорождённых мужского пола [2]. В нашей работе представлен клинический случай герминогенной опухоли неопущенного яичка у пациента с двухсторонним крипторхизмом и с мужскими и женскими половыми признаками, что явилось **целью исследования**.

Клиническое наблюдение

Пациент 32 лет обратился по поводу невозможности зачатия в браке в течение 2021 года. Опрос выявил известный с детства двухсторонний крипторхизм. При объективном обследовании оволосение соответствует мужскому типу, половой член развит правильно в соответствии с возрас-

том, вторичные половые признаки соответствуют полу, гинекомастии не выявлено. Яички в мошонке не определяются.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, органов малого таза выявлено неопущение обоих яичек без изменения их структуры: правое яичко размером 2,0 × 3,7 × 3,0 см — абдоминальная, левое яичко размером 2,3 × 3,5 × 2,9 см — паховая форма крипторхизма, патологических образований других локализаций не обнаружено.

При лабораторной оценке гормонального статуса уровень ФСГ и ЛГ выше референсных значений 29,9 мМЕ/мл и 19,9 мМЕ/мл соответственно, значение тестостерона, пролактина, АФП, β-ХГЧ, глобулина, связывающего половые гормоны, ЛДГ — в пределах нормальных значений. По данным спермограммы, выявлена азооспермия.

С учётом повышенного риска развития новообразований неопущенных яичек было предложено выполнение двухсторонней орхофуникулэктомии, от которой пациент отказался. Больному разъяснили

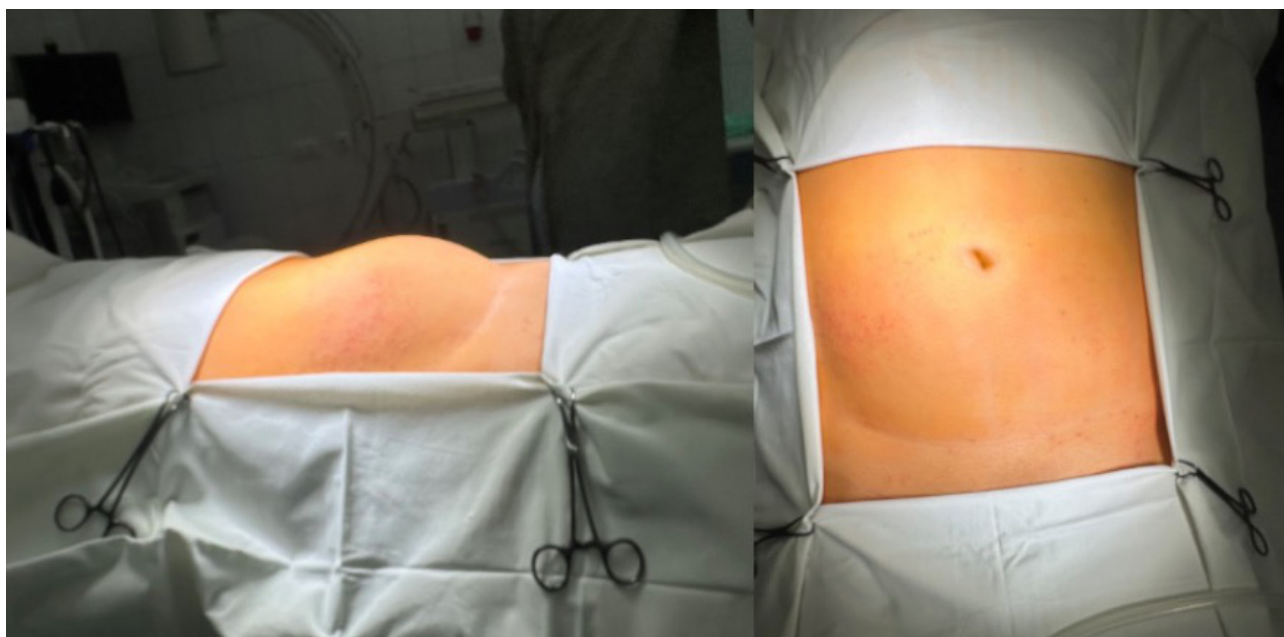


Рисунок 1. Контурирующее образование правого яичка
Figure 1. Contouring right testicular mass

потенциальные последствия отказа от лечения. Динамическое наблюдение у уролога проигнорировал.

Пациент обратился повторно в ноябре 2023 года с жалобами на дискомфорт, периодические боли внизу живота, увеличение живота в размерах за счёт пальпируемого внутрибрюшного образования. При осмотре отмечается контурирующее на передней брюшной стенке объёмное образование в правой подвздошной области (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании брюшной полости в правой подвздошной области определяется образование размерами 118 × 80 мм неоднородной структуры, слева яичко 34 × 18 мм, без структурных изменений. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 11.2023, признаки вторичного поражения не определяются. При МРТ органов брюшной полости от 11.2023 определяется патологическое солидное образование, исходящее из малого таза и компримирующее петли кишечника в правой подвздошной области. МРТ органов малого таза и наружных половых органов от 11.2023: правое яичко расположено в центрально-правых отделах малого таза, представлено крупным размером объёмным образованием (10,32 × 7,29 × 14,35 см), вероятно, яичко с придатком. К нижнему полюсу фиксирован увеличенный левый семенной пузырёк. Левое яичко размерами 2,2 × 3,4 × 2,8 см расположено в левых отде-

лах полости малого таза. К нижнему полюсу также фиксирован расширенный левый семенной пузырёк (рис. 2).

При лабораторной оценке гормонального статуса от 12.2023 АФП — 1,69 МЕ/мл, ЛДГ — 1122 Е/л, 6-ХГЧ — 9,43 мМЕ/мл, свободный тестостерон — 7,0 пг/мл, дигидротестостерон — 239 пг/мл, ФСГ — 36,01 мМЕд/л, ЛГ — 15,14 мМЕд/мл. С учётом клинко-лабораторных данных установлен диагноз «Двухсторонний крипторхизм, новообразование правого неопустившегося яичка cT3N0M0 S2, стадия IS». Принято решение о лапароскопическом удалении неопустившихся яичек с двух сторон. Надпупочным доступом по средней линии установлен оптический троакар, троакар 12 мм установлен в точке Palmer, 5 мм — в левой подвздошной области. При лапароскопической ревизии органов брюшной полости манипуляции затруднены за счёт объёмного образования правого яичка, размеры и форма которого соответствуют данным МРТ. По передней поверхности образование спаяно с передней брюшной стенкой, проксимально образование на протяжении спаяно с петлей тонкой кишки. От нижнего полюса образования отходит семявыносящий проток, переходящий в слепо заканчивающееся мягкотканное полостное образование (по форме и структуре напоминающее матку). В проекции внутреннего отверстия пахового канала определяется

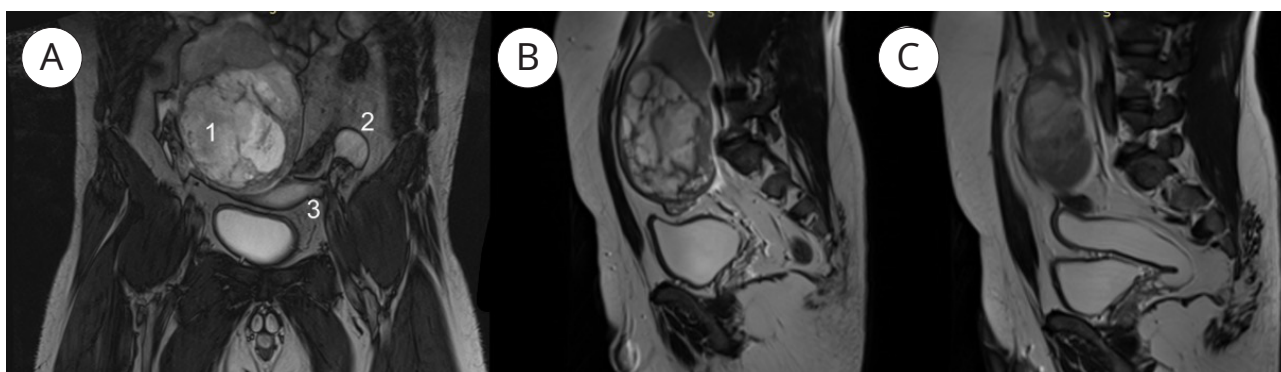


Рисунок 2. МРТ брюшной полости, малого таза и наружных половых органов: А — фронтальная проекция, при которой определяется новообразование правого неопущенного яичка (1), левое неопущенное яичко (2), трубчатая структура, фиксированная к нижним полюсам яичек (3); В — саггитальная проекция, демонстрирующая неоднородную структуру правого яичка; С — саггитальная проекция, демонстрирующая трубчатую структуру, фиксированную к нижнему полюсу яичка

Figure 2. MRI scans: abdominal cavity, pelvis and external genitalia: A — frontal view showing the neoplasm of the right undescended testis (1), left undescended testis (2), tubular structure fixed to the lower testicular poles (3); B — sagittal view showing the heterogeneous structure of the right testis; C — sagittal view showing the tubular structure fixed to the lower testicular pole

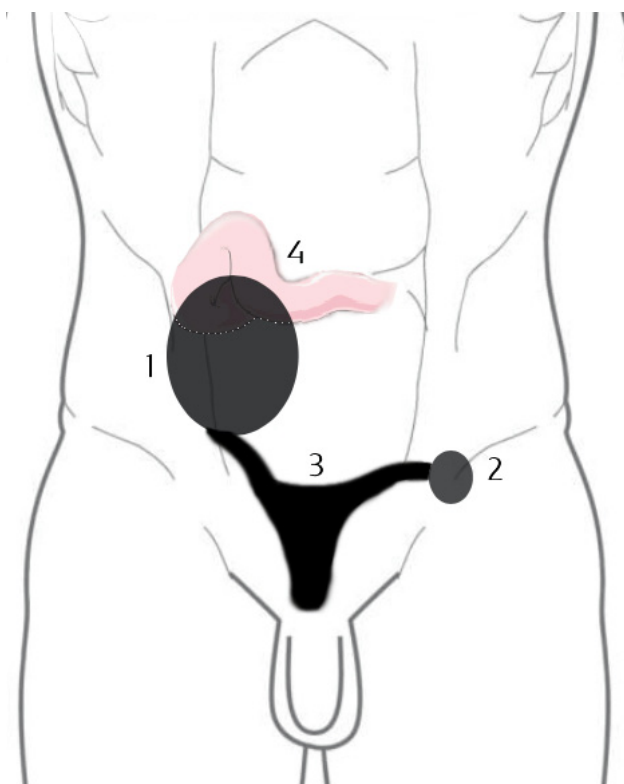


Рисунок 3. Топография удаляемых органов: 1 — правое яичко, пораженное опухолью; 2 — левое неопущенное яичко; 3 — трубчатая мягкотканная структура; 4 — петли тонкой кишки, фиксированные к правому яичку (пунктиром отмечена линия фиксации)

Figure 3. Topography of the removing organs: 1 — right tumour-affected testis; 2 — left undescended testis; 3 — tubular soft tissue structure; 4 — small intestine loops fixed to the right testis (dotted line of fixation)

семенной канатик левого яичка. Семявыносящий проток от левого яичка прослеживается до описанного выше полостного образования (рис. 3).

Признаков вторичного поражения других органов брюшной полости и малого таза не выявлено. Ввиду малого пространства в брюшной полости, спаяния петли тонкой кишки с образованием правого яичка и затрудненного манипулирования принято решение перейти к лапаротомии. Петли тонкой кишки отделены от образования острым путём, на дополнительное гистологическое исследование взят край резекции в области фиксации кишки. Выполнена диссекция правого яичка с новообразованием со всех сторон, диссекция мягкотканного полостного образования. Мягкотканное полостное образование (матка?) отсечено, культя ушита двухрядным погружным швом. Органоккомплекс, представленный левым яичком, правым яичком, поражённым опухолью, мягкотканым полостным образованием (матка?), извлечён и отправлен на гистологическое исследование (рис. 4).

Гистопатологическое исследование выявило типичную семиному правого яичка, pT2. Опухоль прорастает всю толщу белочной оболочки, край резекции в области фиксации кишки без признаков опухолевого роста, однако в хирургическом крае по задней поверхности определяются структуры опухоли. Ткань левого яичка без атипии.

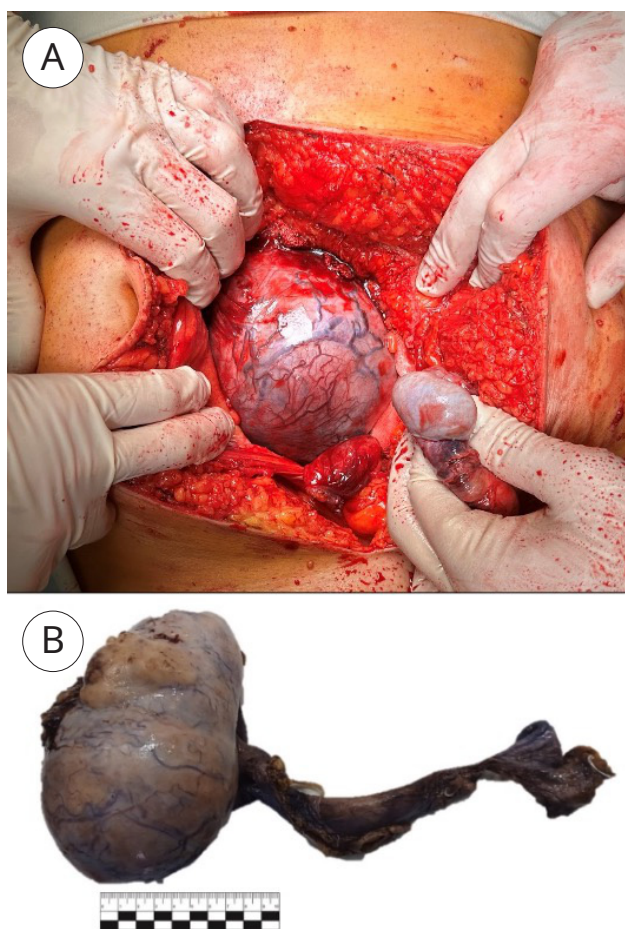


Рисунок 4. Макроскопическая картина: А — интраоперационная демонстрация органокомплекса; В — извлечённый органокомплекс (правое яичко, поражённое опухолью, полостная структура, левое яичко)
Figure 4. Macroscopic view: A — intraoperative view of the organ complex; B — extracted organ complex (right tumour-affected testis, cavitory structure, left testis)

В составе правого и левого семенных канатиков определяются сосуды, семявыносящие протоки (правый и левый) и маточные трубы. Мягкотканная полость представлена рудиментарной маткой с маточными трубами (рис. 5). Онкомаркеры через 7 дней после хирургического лечения: ЛДГ — 327 Ед/л, б-ХГЧ, АФП в пределах референсных значений. Уровень антимюллерова гормона (АМГ) снижен до 3,5 нг/мл. Выполнен микроматричный хромосомный анализ, по результатам которого был определён кариотип 46 XY, фенотип мужской. При этом не было выявлено генетических aberrаций в полоопределяющем участке Y-хромосомы (SRY), таких как микроделеции в локусах AZFa, AZFb, AZF, наличие которых могло бы объяснить нарушенное формирование пола (НФП).

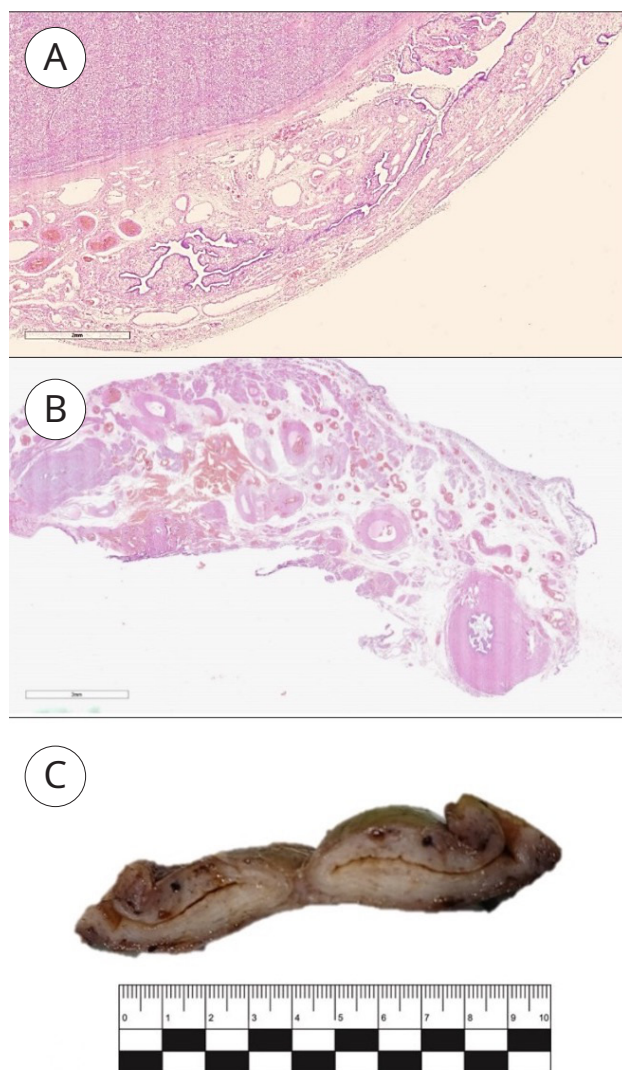


Рисунок 5. Патоморфологическое исследование: А — семинома и маточная труба, окраска гематоксилином и эозином, ×100; В — семенной канатик: маточная труба и семявыносящий проток, окраска гематоксилином и эозином, ×40; С — мягкотканное образование на разрезе, полость (рудиментарная матка).
Figure 5. Histological study: A — seminoma and fallopian tube, H&E staining, ×100; B — seminal canal: fallopian tube and seminal duct, H&E staining, ×40; C — soft tissue formation on section, cavity (rudimentary uterus).

На основании проведённого обследования с учётом нормального мужского кариотипа, отсутствия генетических нарушений, данных патоморфологического исследования и лабораторных результатов сформулирован диагноз «Семинома правого неопустившегося яичка pT2N0M0 S1, R1, стадия IS. НФП (46, XY), синдром персистенции мюллеровых протоков».

В связи с высоким риском рецидива герминогенной опухоли пациенту проведена адъювантная химиотерапия карбоплатином в режиме AUC7.

Обсуждение

Герминогенные опухоли яичка составляют 95% случаев злокачественных опухолей, возникающих из тестикулярной ткани. Патогенез ГОЯ остаётся не до конца известным, однако крипторхизм является основным фактором риска [3], при наличии которого риск развития новообразований увеличивается в 2 – 5 раз по сравнению с общей популяцией [4]. Частота встречаемости крипторхизма составляет 3% у доношенных и 30% — у недоношенных младенцев мужского пола, среди которых двухсторонний крипторхизм наблюдается лишь в 10% случаев [2]. Стоит отметить, что крипторхизм также является одним из основных фенотипических проявлений группы редких врождённых заболеваний (нарушений формирования пола), которые до 2006 года именовались как ложный или истинный гермафродитизм. Согласно современной классификации, принятой Европейской ассоциацией эндокринологов совместно с Американской ассоциацией клинической эндокринологии в рамках Чикагского конгресса в 2006 году, выделяют три группы НФП: НФП с женским кариотипом (46,XX), НФП с патологией половых хромосом и НФП с мужским кариотипом (46,XY) [5]. Последний вариант описывается в представленном клиническом случае. Данная группа нозологий в силу своей редкости до сих пор остаётся очень сложной для дифференциальной диагностики. Как видно из

клинического случая, даже современные методы лабораторно-инструментальной диагностики не всегда способны выявить НФП. Несмотря на это НФП является одним из факторов риска развития ЗНО из герминативных клеток [6]. Риск развития опухоли зависит от многих параметров, включая морфологию гонад, наличие и расположение зародышевых клеток, морфологию всех гениталий и возраста пациента. При этом у мужчин с синдромом персистенции Мюллеровых протоков риск опухолевой трансформации яичка достигает 33% [7]. В совокупности всех факторов требуется мультидисциплинарный подход для раннего выявления и принятия решения о тактике лечения данной группы пациентов. В настоящий момент, согласно действующим клиническим рекомендациям, пациентам с двухсторонним крипторхизмом рекомендуется выполнять удаление неопущенных яичек, однако ещё одной опцией является выполнение орхипексии с интраоперационной полифокальной биопсией яичек с целью сохранения фертильности и гормональной функции, если это технически выполнимо [8].

Заключение

В этой работе мы продемонстрировали редкий клинический случай герминогенной опухоли неопущенного яичка у пациента с двухсторонним крипторхизмом, НФП (46, XY), синдромом персистенции Мюллеровых протоков. Как видно из представленного клинического случая, данные мальформации требуют ранней диагностики и лечения, так как обе патологии являются фактором риска возникновения герминогенных опухолей.

Список литературы | References

1. Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R, Chism D, Cost N, Derweesh IH, Enamekhoo H, Feldman DR, Geynisman DM, Hancock SL, LaGrange C, Levine EG, Longo T, Lowrance W, McGregor B, Monk P, Picus J, Pierorazio P, Rais-Bahrami S, Saylor P, Sircar K, Smith DC, Tzou K, Vaena D, Vaughn D, Yamoah K, Yamzon J, Johnson-Chilla A, Keller J, Pluchino LA. Testicular Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(12):1529-1554. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0058
2. Khatwa UA, Menon PS. Management of undescended testis. *Indian J Pediatr*. 2000;67(6):449-454. DOI: 10.1007/BF02859466
3. Winter C, Albers P. Testicular germ cell tumors: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(1):43-53. DOI: 10.1038/nrendo.2010.196
4. Rodprasert W, Virtanen HE, Mäkelä JA, Toppari J. Hypogonadism and Cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:906. DOI: 10.3389/fendo.2019.00906
5. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics*. 2006;118(2):e488-500. DOI: 10.1542/peds.2006-0738
6. Öçal G. Current concepts in disorders of sexual development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(3):105-114.

DOI: 10.4274/jcrpe.v3i3.22

7. Picard JY, Josso N. Persistent Müllerian duct syndrome: an update. *Reprod Fertil Dev.* 2019;31(7):1240-1245. DOI: 10.1071/RD17501
8. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, Cocci A, Corona G, Dimitropoulos K, Gül M, Hatzichristodoulou G, Jones

TH, Kadioglu A, Martínez Salamanca JI, Milenkovic U, Modgil V, Russo GI, Serefoglu EC, Tharakan T, Verze P, Salonia A; EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur Urol.* 2021;80(5):603-620. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.014

Сведения об авторах | Information about the authors

Александр В. Арнаут | Aleksandr V. Arnautov
<https://orcid.org/0000-0003-3550-0067>; av-arnautov@yandex.ru

Ксения А. Никулина | Kseniya A. Nikulina
<https://orcid.org/0009-0003-9123-2113>; nikulinkaaaa@icloud.com

Сергей А. Рева — д-р мед. наук | Sergey A. Reva — Dr.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>; sgreva79@mail.ru

Сергей Б. Петров — д-р мед. наук, профессор | Sergey B. Petrov — Dr.Sc.(Med), Full Prof.
<https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>; petrov-uro@yandex.ru

Анастасия Д. Царегородцева | Anastasiya D. Tsaregorodtseva
<https://orcid.org/0000-0002-4886-5922>; nastyia.tsar22@mail.ru

Юлиана А. Тихонова — кандидат медицинских наук | Yuliana A. Tikhonova — Cand.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0002-1985-0465>; juliana.tikhonova@gmail.com



Паховая эктопия яичка после грыжесечения у детей

© Дмитрий С. Золотухин^{1,2}, Ольга С. Павлова², Иван А. Филатов²

¹ Южноуральский государственный медицинский университет [Челябинск, Россия]

² Челябинская областная детская клиническая больница [Челябинск, Россия]

Аннотация

Введение. Паховая эктопия яичка является редким осложнением после пластики паховой грыжи. В современной литературе существует малое количество статей, посвящённых этой проблеме.

Цель исследования. Изучить механизмы подъёма яичка после операции по поводу паховой грыжи у детей и методы лечения данного осложнения.

Материалы и методы. На базе ЧОДКБ проведён ретроспективный анализ медицинских карт детей мужского пола, перенёсших пластику паховой грыжи в период с января 2018 года по декабрь 2023 года. Были идентифицированы те, кто перенёс последующие орхиопексии по поводу ипсилатерального крипторхизма. Были исключены крипторхизмы, которые были неправильно диагностированы.

Результаты. Всего было пролечено 1140 мальчиков с паховыми грыжами, из них 978 (86%) оперированы лапароскопически по методике PIRS, а 162 (14%) выполнялось открытое грыжесечение. У 9 (0,7%) детей после операции выявлено эктопированное яичко в паху. Во время орхиопексии обширные спайки и рубцы в паховом канале были обнаружены только в 2 случаях после открытой пластики. Влагалищный отросток оставался интактным после лапароскопической пластики и частично — после открытого грыжесечения.

Заключение. Эктопию яичка у пациентов, перенёсших пластику паховой грыжи, можно успешно лечить с помощью орхиопексии, выполняемой посредством пахового доступа.

Ключевые слова: паховая эктопия яичка; грыжесечение; ушивание внутреннего пахового кольца

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Родители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Вклад авторов: Д.С. Золотухин — концепция исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи, научное руководство; О.С. Павлова — обзор публикаций, анализ данных, написание статьи, софтверная поддержка; И.А. Филатов — сбор данных, анализ данных.

✉ **Корреспондирующий автор:** Дмитрий Сергеевич Золотухин; as12er@mail.ru

Поступила в редакцию: 08.03.2024. **Принята к публикации:** 10.09.2024. **Опубликована:** 26.10.2024.

Для цитирования: Золотухин Д.С. Павлова О.С. Филатов И.А. Паховая эктопия яичка после грыжесечения у детей. *Вестник урологии*. 2024;12(5):92-95. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-92-95.

Testicular inguinal ectopia following hernia repair in children

© Dmitry S. Zolotukhin^{1,2}, Olga S. Pavlova², Ivan A. Filatov²

¹ South Ural State Medical University [Chelyabinsk, Russian Federation]

² Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital [Chelyabinsk, Russian Federation]

Abstract

Introduction. Inguinal ectopic testis is a rare complication after inguinal hernia repair. In modern literature, there are few articles devoted to this problem.

Objective. To study the testicular elevation mechanisms after inguinal hernia surgery in children and methods to treat this complication.

Materials & methods. A cross-sectional retrospective analysis of medical records of male children who underwent inguinal plasty between January 2018 and December 2023 was performed at the Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital. Those who underwent subsequent orchopexy for ipsilateral cryptorchidism were identified. Cryptorchidisms that were misdiagnosed were excluded.

Results. A total of 1140 boys with inguinal hernias were treated, of which 978 (86%) were operated on laparoscopically using the PIRS technique, and 162 (14%) underwent open hernia repair. In nine (0.7%) children, an ectopic testicle in the groin was detected after surgery. During orchiopey, extensive adhesions and scars in the inguinal canal were

found only in two cases after open plastic surgery. The processus vaginalis remained intact after laparoscopic repair and partially after open hernia repair.

Conclusion. Ectopic testicles in patients undergoing inguinal hernia repair can be successfully treated with orchiopexy performed through the inguinal approach.

Keywords: testicular inguinal ectopia; hernia repair; internal inguinal ring; suturing

Financing. The study had no sponsorship **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest **Informed consent.** All patients and parents of patients signed informed consent to participate in the study and process personal data.

Authors' contributions: D.S. Zolotukhin — study concept, study design, drafting the manuscript, data analysis, critical review, scientific editing, scientific supervision; O.S. Pavlova — literature review, article writing, software support; I.A. Filatov — data acquisition, data analysis.

✉ **Corresponding author:** Dmitry S. Zolotukhin; as12er@mail.ru

Received: 03/08/2024. **Accepted:** 09/10/2024. **Published:** 10/26/2024.

For citation: Zolotukhin D.S. Pavlova O.S. Filatov I.A. Testicular inguinal ectopia following hernia repair in children. *Urology Hearld*. 2024;12(5):92-95. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-92-95.

Введение

Пластика паховой грыжи является наиболее распространённой операцией, выполняемой детскими хирургами [1, 2]. Одним из редких осложнений является эктопия (поднятие) яичка в паховый канал. Однако существуют некоторые разногласия по поводу встречаемости эктопии яичка после лапароскопических и открытых операций [3]. Считается, что проблема связана с невозможностью вернуть яичко во время открытой герниорафии обратно в мошонку после операции [4]. Однако при лапароскопических операциях также встречается данное осложнение, хотя манипуляции проводятся исключительно у внутреннего пахового кольца [5, 6]. Мы ретроспективно оценили пациентов в нашей клинике, у которых после лапароскопического и открытого грыжесечения возникла паховая эктопия яичка.

Цель исследования. Изучить механизмы транспозиции яичка после операции по поводу паховой грыжи у детей и методы лечения данного осложнения.

Материалы и методы

Ретроспективно оценены записи 1140 мальчиков, прооперированных в отделении детской хирургии ЧОДКБ по поводу паховой грыжи в период с 2018 по 2023

год. В исследование были включены пациенты с паховой грыжей, у которых не было неопущения яичек. Пластику паховой грыжи проводили под общей анестезией. Лапароскопически по методике PIRS оперированы 978 (86%) пациентов, открытое грыжесечение выполнено 162 (14%). После операции все яички проверяли на предмет нахождения в мошонке.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 3 года (от 2 месяцев до 15 лет). У 9 (0,7%) детей после операции выявлено эктопированное яичко в паху. Из них 3 (1,8%) случая эктопии после открытого грыжесечения и 6 (0,6%) случаев после лапароскопической операции (табл.). У одного ребёнка эктопию яичка обнаружили в течение первого месяца после операции, у остальных — в течение года после операции. Всем детям выполняли орхиопексию ко дну мошонки через паховый доступ. Во время орхиопексии обширные спайки и рубцы в паховом канале были обнаружены в 2 случаях после открытой пластики. Локализация семенников варьировалась от входа в мошонку до верхней трети пахового канала (рис.).

Обсуждение

Пластика паховой грыжи составляет

Таблица. Общая характеристика пациентов с пластикой паховой грыжи и эктопированным яичком после операции

Характеристики	Пациенты, проходившие операцию по поводу паховой грыжи	Пациенты с эктопией яичка после операции
Возраст, медиана (диапазон)	3,19 года (2 месяца – 15 лет)	4,33 года (1 – 14 лет)
Число пациентов	1140	9
Открытый / лапароскопический доступ	978 / 162	3 / 6
Правый / левый / двусторонний	709 / 311 / 120	2 / 7 / 0

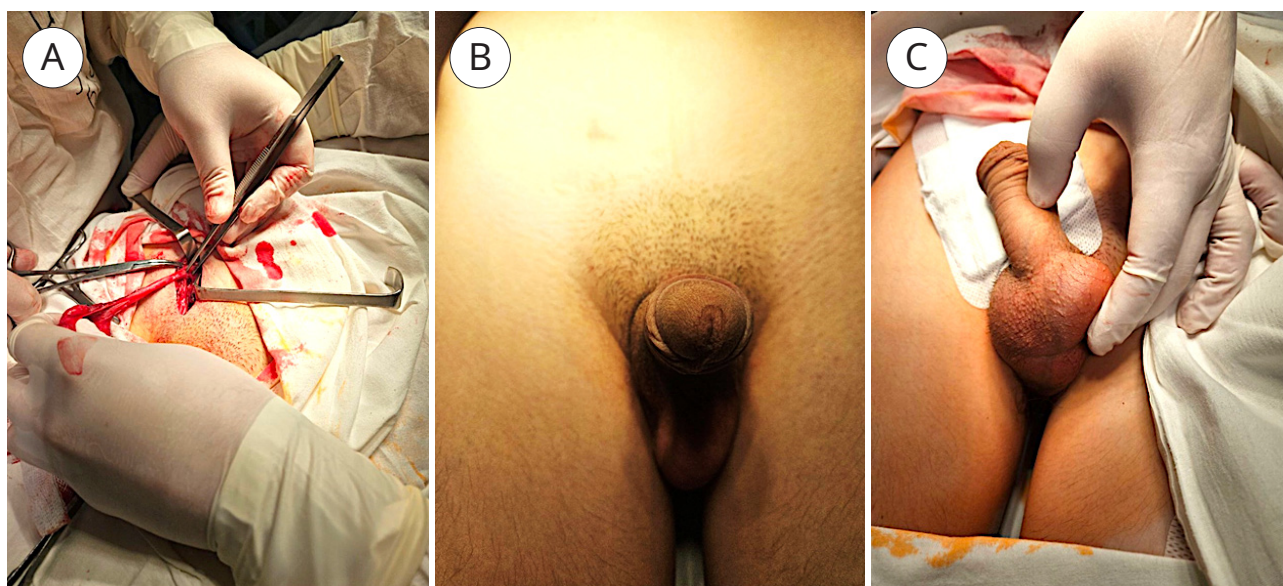


Рисунок. Пациент с крипторхизмом после грыжесечения: А — рубцовые изменения влагалищного отростка в области семенного канатика; В — внешний вид пациента после открытого грыжесечения, яичко пальпируется у входа в мошонку, мануально не низводится; С — этот же пациент после орхиопексии

30 – 50% всех операций, выполняемых в детской хирургии. Эктопия яичка после операции является редким, но серьёзным осложнением пластики паховой грыжи [7 – 9]. Несмотря на то, что его распространённость в литературе оценивается как 0,2%, вероятнее всего, не все случаи учитываются. Во время открытого грыжесечения яички иногда выводятся в рану и не до конца возвращаются в мошонку, что может считаться одной из причин эктопированных (восходящих) яичек [10]. Среди наших пациентов только у одного наблюдали подобный случай. На следующий день после операции при осмотре яичко пальпировалось в паховой области и мануально не низводилось у этого ребёнка. При герниорафии яичко, локализованное в паху, фиксировали ко дну мошонки с достаточной длиной сосудов. Однако мы наблюдали у других наших пациентов с эктопированными яичками их подтягивание в паховую область за счёт рубцовых изменений в области семенного канатика и влагалищного отростка (рис.). Они не могли быть мануально низведены обратно в мошонку из-за спаек между яичком и окружающими тканями после операции. В литературе одной из причин восходящих яичек называется гипоплазия мошонки [9], в наших наблюдениях это не встречалось. Повышенный кремастерный рефлекс

следует учитывать перед хирургическим вмешательством у больных с паховой грыжей. Восходящие яички не могут быть обнаружены при осмотре. Для пациентов, у которых диагноз поставлен до операции, кремастерную мышцу можно полностью рассечь во время герниорафии или выполнить орхиопексию [11]. При лапароскопических операциях влагалищный отросток не рассекается, поэтому спайки и рубцы не являются причиной эктопированных яичек. Следовательно, влагалищный отросток может играть большую роль в послеоперационном подъёме яичка. В наших наблюдениях после лапароскопического ушивания внутреннего пахового кольца адекватная мобилизация влагалищного отростка позволила успешно низвести яичко обратно в мошонку.

Заключение

Транспозиция яичка в паховую область после герниопластики является редким явлением, о котором до сих пор сообщалось только в единичных публикациях. В статье представлены случаи эктопированных яичек у детей после открытой и лапароскопической пластики паховой грыжи. Восходящие яички у пациентов, перенёсших пластику паховой грыжи, можно успешно лечить с помощью орхиопексии, выполняемой посредством пахового доступа.

Список литературы | References

1. Abeş M, Bakal Ü, Petik B. Ascending testis following inguinal hernia repair in children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(16):2949-2951. PMID: 26367711
2. Wang F, Zhong H, Zhao J. Ascending testis after repair of pediatric inguinal hernia and hydrocele: A misunderstood operative complication. *J Pediatr Urol*. 2017;13(1):53.e1-53.e5. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.08.013
3. Youssef AA, Marei MM, Abouelfadl MH, Mahmoud WM, Elbarawy ASA, Yassin TYM. Unsatisfactory testicular position after inguinal orchidopexy: Is there a role for upfront laparoscopy? *Arab J Urol*. 2019;18(1):48-53. DOI: 10.1080/2090598X.2019.1686895
4. Hensel KO, Caspers T, Jenke AC, Schuler E, Wirth S. Operative management of cryptorchidism: guidelines and reality--a 10-year observational analysis of 3587 cases. *BMC Pediatr*. 2015;15:116. DOI: 10.1186/s12887-015-0429-1
5. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocr Rev*. 1997;18(2):259-280. DOI: 10.1210/edrv.18.2.0298
6. Hutson JM. Undescended testis, torsion, and varicocele. In: Grosfeld JL, O'Neill Jr JA, Fonkalsrud EW, Coran AG, eds. *Pediatric surgery*, 6th ed. Philadelphia: PA Mosby; 2006.
7. Bianchi A, Squire BR. Transscrotal orchidopexy: orchidopexy revised. *Pediatr Surg Int*. 1989;(4):189-192. DOI: 10.1007/BF00181983
8. Harvey MH, Johnstone MJ, Fossard DP. Inguinal herniotomy in children: a five year survey. *Br J Surg*. 1985;72(6):485-487. DOI: 10.1002/bjs.1800720627
9. Surana R, Puri P. Iatrogenic ascent of the testis: an under-recognized complication of inguinal hernia operation in children. *Br J Urol*. 1994;73(5):580-581. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1994.tb07648.x
10. Eardley I, Saw KC, Whitaker RH. Surgical outcome of orchidopexy. II. Trapped and ascending testes. *Br J Urol*. 1994;73(2):204-206. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1994.tb07494.x
11. La Scala GC, Ein SH. Retractable testes: an outcome analysis on 150 patients. *J Pediatr Surg*. 2004;39(7):1014-1017. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2004.03.057

Сведения об авторах | Information about the authors

Дмитрий Сергеевич Золотухин | Dmitriy S. Zolotukhin
<https://orcid.org/0000-0003-2942-1450>; as12er@mail.ru

Ольга Сергеевна Павлова | Olga S. Pavlova
<https://orcid.org/0000-0013-4542-1760>; olgapavlova666@mail.ru

Иван Андреевич Филатов | Ivan A. Filatov
<https://orcid.org/0000-0003-2942-1450>; andifil@mail.ru



Робот-ассистированная резекция почки при сложных новообразованиях с применением интракорпоральной изолированной фармакохолодовой ишемии in situ

© Вардан А. Оганян¹, Наталья А. Карельская¹, Дмитрий М. Монаков^{1,2},
Валентина С. Демидова¹, Анна Н. Лебедева¹, Александр А. Грицкевич^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского [Москва, Россия]

² Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы [Москва, Россия]

Аннотация

В работе представлена оценка результатов хирургических вмешательств пациентов с объёмными образованиями почек с помощью роботической системы Da Vinci Si и Da Vinci Xi. Проанализирован опыт лечения 14 больных, которым была выполнена робот-ассистированная резекция почки с применением фармакохолодовой ишемии. Данное исследование демонстрирует преимущества представленной методики, такие как длительная безопасная ишемия почки, нефронсбережение, минимальная кровопотеря, отсутствие гемотрансфузий, небольшая длительность пребывания пациента в стационаре.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак; резекция почки; робот-ассистированная резекция почки; фармако-холодовая ишемия; кардиоплегический раствор «Кустодиол»

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов.** Авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку статьи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Вардан Аршавирович Оганян; vardan_94@mail.ru

Поступила в редакцию: 19.04.2024. **Принята к публикации:** 09.10.2024. **Опубликована:** 26.10.2024.

Для цитирования: Оганян В.А., Карельская Н.А., Монаков Д.М., Демидова В.С., Лебедева А.Н., Грицкевич А.А. Робот-ассистированная резекция почки при «сложных» новообразованиях с применением интракорпоральной изолированной фармакохолодовой ишемии in situ. *Вестник урологии*. 2024;12(5):96-104. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-96-104.

Robot-assisted partial nephrectomy in difficult renal masses using isolated combined 'drug & cold' ischemia in situ

© Vardan A. Oganyan¹, Natalia A. Karelskaya¹, Dmitry M. Monakov^{1,2},
Valentina S. Demidova¹, Anna N. Lebedeva¹, Aleksandr A. Gritskevich^{1,2}

¹ Vishnevsky National Medical Research Centre for Surgery [Moscow, Russian Federation]

² Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University) [Moscow, Russian Federation]

Abstract

The paper presents the results of surgical treatment of 14 patients with renal masses undergone partial nephrectomy on the Da Vinci Si and Da Vinci Xi robotic systems using 'drug & cold' ischemia. The advantages of the original technique, such as long-term safe renal ischemia, nephron sparing, minimal blood loss with no hemotransfusions and short length of hospital stay were presented.

Keywords: renal cell carcinoma; kidney resection; robot-assisted kidney resection; 'drug & cold' ischemia; cardioplegic solution «Custodiol»

Financing. The study had no sponsorship. **Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest. **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors contributions.** The authors have made an equivalent contribution to the preparation of the manuscript. ✉ **Corresponding author:** Vardan A. Ohanyan; vardan_94@mail.ru

Received: 04/19/2024. **Accepted:** 10/09/2024. **Published:** 10/26/2024.

For citation: Ohanyan V.A., Karelskaya N.A., Monakov D.M., Demidova V.S., Lebedeva A.N., Gritskevich A.A. Robot-assisted partial nephrectomy in difficult renal masses using isolated combined 'drug & cold' ischemia in situ. *Urology Herald*. 2024;12(5):96-104. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-96-104.

Введение

Согласно клиническим рекомендациям, основным методом лечения пациентов с локализованными новообразованиями почек является хирургический. Тенденция современной хирургии почечноклеточного рака (ПКР) — стремление к выполнению органосохраняющих операций тогда, когда это технически возможно [1].

Робот-ассистированная хирургия отличается снижением травматичности хирургического доступа, высокой прецизионностью оперативного вмешательства, минимальной кровопотерей и, как следствие, низкой частотой гемотрансфузий и коротким периодом реабилитации в послеоперационном периоде.

В 2004 году Matthew T. Gettman et al. впервые опубликовали результаты лечения 13 пациентов с ПКР, которым была выполнена роботическая резекция почки. Данная методика стала активно применяться при лечении пациентов с ПКР [2].

В 2023 году K.P. Li et al. опубликовали результаты исследования, где сравнивали результаты лечения 1493 пациентов, которым была выполнена «открытая» или робот-ассистированная резекция почки по поводу сложных (R.E.N.A.L. ≥ 7) опухолей. Авторами выявлены преимущества роботической техники по периоперационным параметрам и частоте осложнений [3].

Однако при опухолях I – II стадии при внутривисцеральном расположении опухоли, её инвазии в чашечки и синус почки, органосохраняющие вмешательства технически сложны, и зачастую в таких случаях урологи прибегают к нефрэктомии. Вследствие этого разработана методика робот-ассистированной резекции почки (РАРП) при сложных новообразованиях остаётся актуальной. Одним из подходов, позволяющих расширить возможности резекции почки, может быть использование фармакохолодовой ишемии (ФХИ).

Целью работы явилась оценка непосредственных результатов больных с объёмными образованиями почек после РАРП с использованием ФХИ.

Материалы и методы

В исследование включены 14 больных (8 (55,5%) мужчин и 6 (44,5%) женщин), которым в период с 2022 по 2024 год в отделении хирургического лечения урологиче-

ских заболеваний ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России выполнены оперативные вмешательства по поводу новообразований почек. Средний возраст пациентов составил $56 \pm 11,1$ лет. Индекс массы тела (ИМТ) — $28,0 \pm 6,8$ кг/м². Одна пациентка имела ожирение (ИМТ — $48,4$ кг/м²). Средний индекс коморбидности Charlson (Charlson Comorbidity Index, CCI) — 3.

В соответствии с клиническими рекомендациями [1] всем пациентам перед оперативным вмешательством проводилось комплексное обследование, направленное на установление клинической стадии заболевания, оценку коморбидного статуса пациента, а также исключение других патологических процессов, которые могли бы повлиять на выбор метода лечения. Обязательным являлось проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением при отсутствии противопоказаний к введению йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ, гастроскопия, осмотр кардиологом и анестезиологом.

Выбор методики РАРП с применением ФХИ зависел от возраста пациента, его сопутствующей патологии, распространённости опухолевого процесса и сложности новообразования почки по шкале R.E.N.A.L. В исследование включались пациенты со сложным расположением новообразования по шкале R.E.N.A.L. ≥ 7 (за исключением первого пациента на этапе освоения методики). Два пациента имели более одной опухоли на оперируемой почке. У троих сумма баллов по шкале R.E.N.A.L. составила 10, у двоих — 9, у четверых — 8, также у четверых — 7 и у одного пациента — 4. Клинические параметры пациентов в предоперационном периоде представлены в таблице 1.

Стоит отметить морфологическую разнообразность результатов патогистологических исследований (ПГИ): у 12 пациентов выявлен ПКР: у 9 — светлоклеточный почечноклеточный рак (СПР), у 2 — папиллярный почечноклеточный рак (ППР) и у 1 — хромофобная карцинома (ХК). У 1 пациента морфологическая картина удалённой опухоли соответствовала онкоцитоме и у 1 — ангиомиолипоме. По данным ПГИ, у 10 (71,4%) пациентов выявлена pT1 стадия, у 2 (14,3%) пациентов — pT2 (grade 1 — у 6 и grade 2 — у 5 пациентов). У 5 пациентов выявлен положительный край резекции (R1).

Таблица 1. Клинические параметры пациентов в предоперационном периоде
Table 1. Patients' demographics before surgery

Показатель <i>Parameter</i>	R.E.N.A.L. 10 (n = 3)	R.E.N.A.L. 9 (n = 2)	R.E.N.A.L. 8 (n = 4)	R.E.N.A.L. 7 (n = 4)
Пол (М) <i>Sex (male)</i>	2	0	3	2
Пол (Ж) <i>Sex (female)</i>	1	2	1	2
Соотношение мужчин и женщин <i>Male / female ratio</i>	2 : 1	1 : 0	3 : 1	1 : 1
Возраст, лет <i>Age, years</i>	48,3 (36 – 69)	60,5 (52 – 69)	52,7 (42 – 67)	63,7 (55 – 68)
ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i>	34,6 (24,1 – 48,4)	28,3 (24,2 – 32,5)	26 (22,3 – 29,6)	26,3 (22,7 – 29,1)
Размер опухоли в наибольшем измерении, мм <i>Tumour size in the largest measurement, mm</i>	57 (25 – 78)	34 (34)	54,5 (30 – 81)	29 (15 – 44)
Количество опухолей <i>Tumours number</i>	1 (100%)	1 (50%) 2 (50%)	1 (75%) 3 (25%)	1 (100%)
Сахарный диабет <i>Diabetes mellitus</i>	1 (33,3%)	0	2 (50%)	1 (25%)

Методика выполнения РАРП с применением фармако-холодовой ишемии. Всем пациентам оперативное лечение выполнялось на роботической системе Da Vinci Si и Da Vinci Xi (“Intuitive Surgical, Inc.”, Sunnyvale, CA, USA). В положении пациента на левом или правом боку (противоположном оперируемой почке) после трёхкратной обработки антисептиком кожных покровов выполняется установка роботических портов. При помощи иглы Veress производится инсуффляция газа в брюшную полость. Сначала устанавливается первый порт для роботического манипулятора камеры, в зависимости от роботической установки это 12 мм на Da Vinci Si или 8 мм на Da Vinci Xi. Затем на расстоянии раскрытой ладони (примерно 8 – 10 см) от него, медиальнее, в сторону мечевидного отростка, устанавливается второй роботический порт диаметром 8 мм для последующей установки в него роботического биполярного манипулятора и роботического манипулятора «програспа окончатого». Третий роботический порт диаметром 8 мм устанавливается так же, на расстоянии открытой ладони (примерно 8 – 10 см) латеральнее, на 1 см выше гребня подвздошной кости. Данный порт служит для введения роботических манипуляторов («ножницы монополярные» и «иглодержатель»). Затем устанавливается ассистентский (четвёртый) порт диаметром 12 мм для возможности аспирации содержимого брюшной полости, подачи шовного материала и ротации почки. Производится ревизия брюшной полости. При выполнении операции на правой

почке для ретракции печени и для накладывания зажима Allis также устанавливается дополнительный ассистентский порт диаметром 5 мм (пятый) (рис. 1).

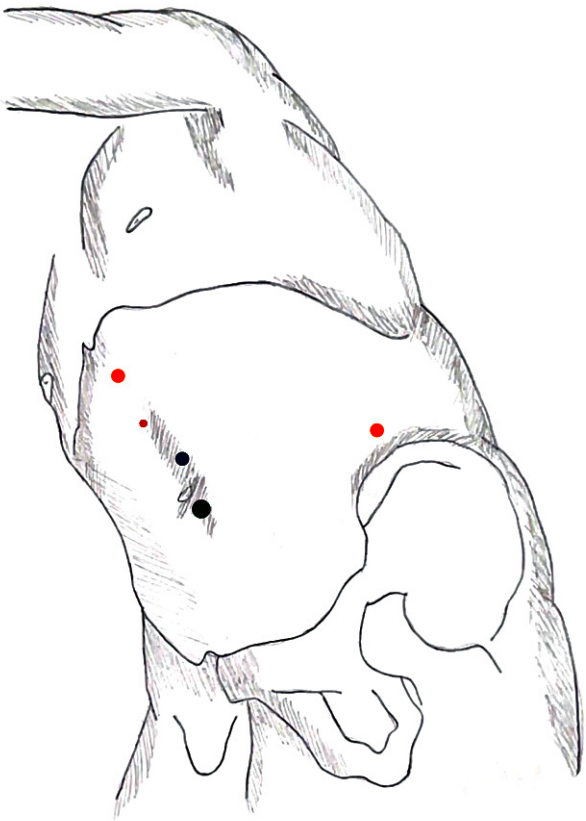


Рисунок 1. Точки установки роботических портов (© Оганян В.А.): синий цвет — 12 мм (Da Vinci Si) или 8 мм (Da Vinci Xi) порт камеры, жёлтый цвет — 8 мм порт роботических манипуляторов, красный цвет — 5 мм ассистентский порт, зелёный цвет — 12 мм ассистентский порт

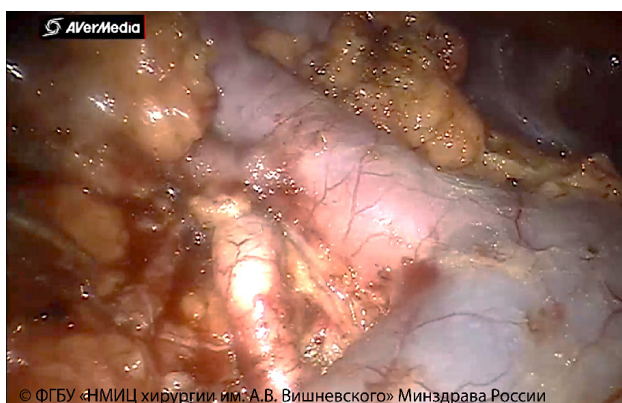


Рисунок 2. Выделение почечной артерии и почечной вены

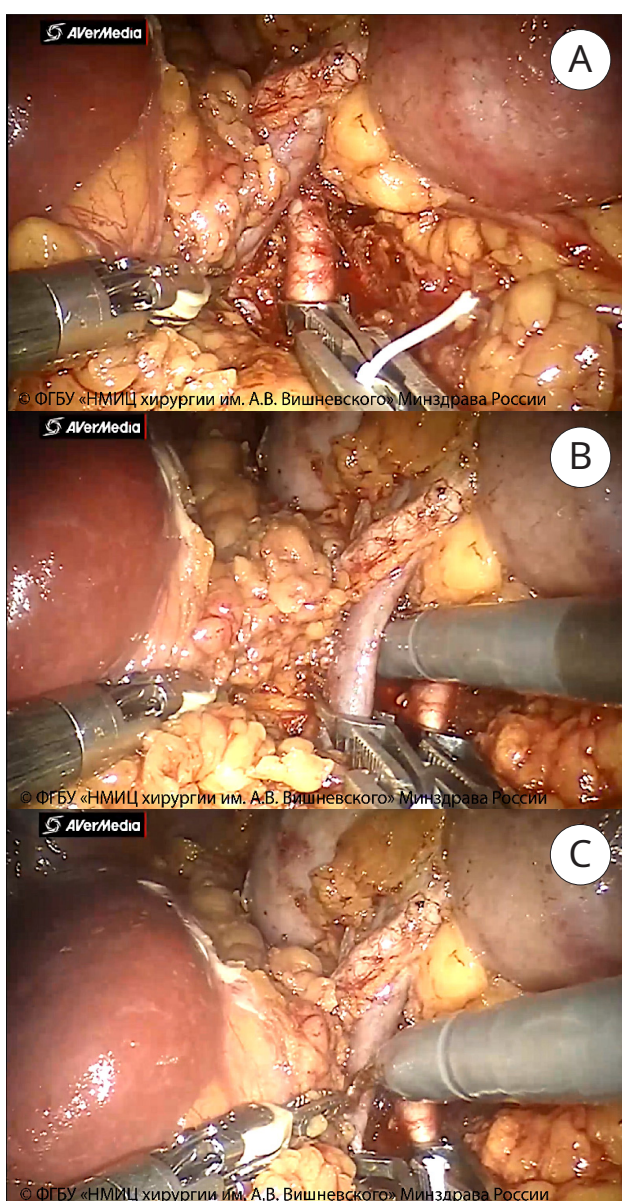


Рисунок 3. Этапы операции: А — пережатие почечной артерии; В — пережатие почечной вены; С — формирование венотонического отверстия

Одним из наиболее важных этапов РАРП является выход на сосудистую ножку. Вскрывается забрюшинное пространство по линии Toldt. Определяется участок для безопасного выделения сосудистой ножки. В качестве ориентиров служат гонадная и почечная вены, в связи с этим в первую очередь визуализируются именно они. Гонадную вену мобилизуют до уровня её впадения в нижнюю полую вену (НПВ) справа или почечную вену слева, затем визуализируется место впадения почечной вены в НПВ. После визуализации почечной вены выполняется диссекция почечной вены и артерии. Таким образом формируется безопасный участок для пережатия сосудов почечной ножки. Мобилизуется почка. Определяется её новообразование. Выделяются на протяжении почечные вена и артерия, мочеточник (рис. 2).

Почка ротируется. На ветви почечной артерии и вены накладываются сосудистые зажимы по типу «бульдог» (рис. 3А, 3В). Начинается отсчёт времени тепловой ишемии. Для проведения перфузии охлаждённым кардиopleгическим раствором («Кустодиол») в стенке почечной вены формируется венотоническое отверстие дистальнее места пережатия. Кровь аспирируется (рис. 3С).

Устанавливается дополнительный ассистентский порт диаметром 5 мм (шестой при операции на правой почке и пятый порт при операции на левой почке) для проведения эндоскопического инъектора. Данный порт устанавливается на 4 – 5 см выше пупка по белой линии живота, в проекции предполагаемой пункции почечной артерии.

После введения инъектора в брюшную полость он захватывается роботическим манипулятором «програспом окончатый» (введённым через второй роботический порт) и направляется к почечной артерии. Дистальнее места пережатия производится её пункция и начинается перфузия почки охлаждённым кардиopleгическим раствором «Кустодиол» (рис. 4). Завершается отсчёт времени тепловой ишемии и начинается учёт времени ФХИ.

Режим проведения противоишемической защиты кардиopleгическим раствором «Кустодиол»:

- температура раствора в пределах 5 – 8 °С;
- объём раствора — 1 мл на 1 г оценочной массы почки (в среднем 150 г у взрослого человека);

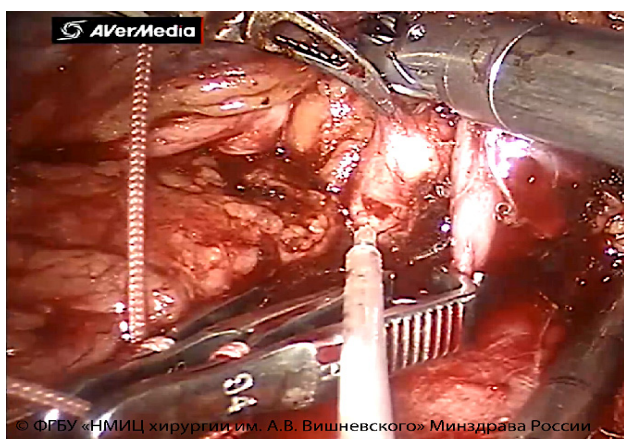


Рисунок 4. Пункция почечной артерии

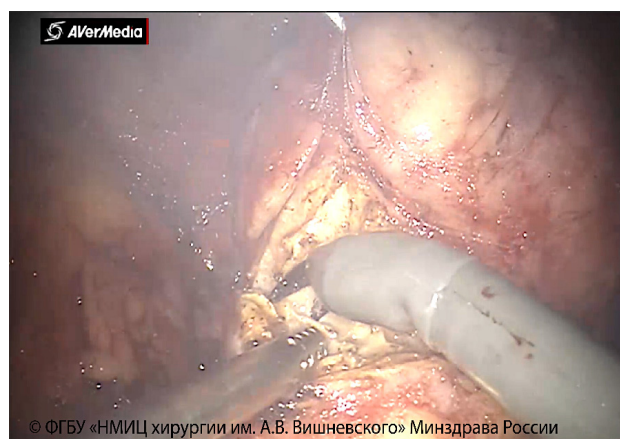


Рисунок 5. Резекция опухоли почки

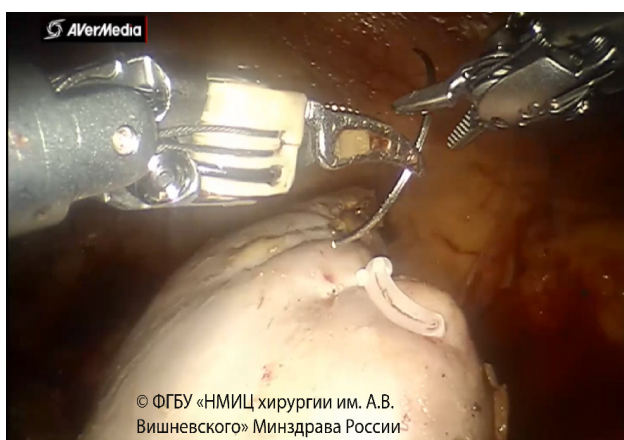


Рисунок 6. Финальные гемостатические непрерывные швы, дополнительная фиксация клипсами Hem-o-lok®

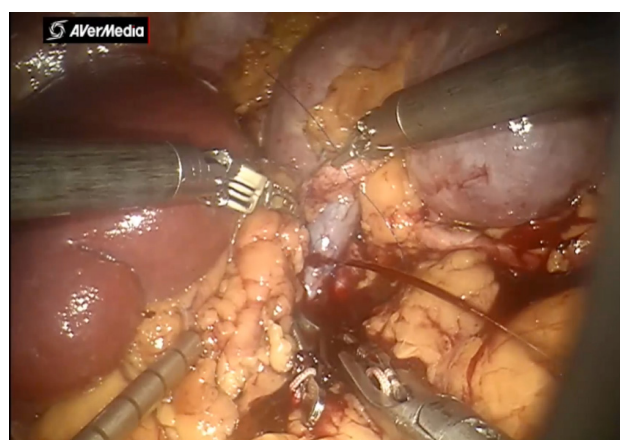


Рисунок 7. Аспирация остаточного объема кардиолегического раствора «Кустодиол»

- давление перфузии, измеряемое в месте ввода эндоскопического инъектора в просвет почечной артерии, составляет 100 – 110 мм рт. ст. (для его достижения ёмкость с раствором располагается на высоте 120 – 140 см над уровнем почки);

- время перфузии — не менее 6 – 8 мин. (для достижения концентрационного и температурного равновесия во внеклеточном пространстве, включая промежуточную ткань и систему почечных канальцев).

При соблюдении режима проведения перфузии охлаждённым кардиоплегическим раствором («Кустодиол») отмечается выраженное побледнение почки. Перфузионная система удаляется. Отступая на 2 мм от границ опухоли, с помощью монополярной коагуляции предполагаемая зона резекции отмечается с помощью электрокоагулятора, затем острым путём выполняется удаление опухолевого образования в пределах здоровой ткани почки (рис. 5).

Зияющие сосуды дна резекции ушива-

ются Z-образными швами нитью V-locTM 3/0. Финальные гемостатические непрерывные швы V-locTM 2/0 накладываются в 2 ряда, дополнительно фиксируются клипсами Hem-o-lok® (рис. 6).

Снимается сосудистый зажим с почечной артерии, восстанавливается почечный кровоток. Выполняется аспирация остаточного объема кардиоплегического раствора «Кустодиол» из почечной вены (рис. 7). Венотомное отверстие ушивается непрерывным швом Prolene 5/0.

Снимается сосудистый зажим с почечной вены. Фиксируется время ФХИ. Выполняется дренирование забрюшинного пространства одним силиконовым дренажом. Восстанавливается целостность париетальной брюшины. Извлекаются порты. Удаление макропрепарата производится из минилапаротомного доступа. Выполняется контроль гемостаза и послойное ушивание операционных ран с последующим наложением асептических повязок.

Таблица 2. Интраоперационные показатели пациентов
Table 2. Intraoperative parameters of patients

Показатель Parameter	R.E.N.A.L. 10 (n = 3)	R.E.N.A.L. 9 (n = 2)	R.E.N.A.L. 8 (n = 4)	R.E.N.A.L. 7 (n = 4)
	M (min — max)			
Время операции, мин. Surgery time, min	243,3 (190 – 310)	165 (160 – 170)	220 (185 – 250)	213,75 (180 – 250)
Консольное время, мин. Console time, min	191,6 (140 – 250)	130 (130)	190 (160 – 200)	178,75 (150 – 215)
Время наркоза, мин. Anaesthesia time, min	296,6 (250 – 340)	220 (210 – 225)	276,25 (300 – 240)	256,25 (210 – 300)
Кровопотеря, мл Blood loss, ml	483,3 (200 – 900)	175 (50 – 300)	100 (50 – 150)	137,5 (100 – 200)
Время тепловой ишемии, мин. Warm ischemia time, min	7,3 (5 – 11)	2,5 (2 – 3)	7 (5 – 10)	6,5 (4 – 10)
Время холодовой ишемии, мин. Cold ischemia time, min	37 (30 – 51)	29,5 (23 – 36)	37,7 (24 – 51)	30,2 (14 – 42)

Результаты

Средняя продолжительность РАРП в условиях ФХИ составила $210 \pm 44,5$ минут. Консольное время — $173 \pm 38,8$ минут. Длительность проведения оперативного вмешательства зависела от сложности новообразования по шкале R.E.N.A.L. Так, самая большая длительность оперативного вмешательства была при образовании R.E.N.A.L. 10 – 310 мин., консольное время — 250 мин. Время тепловой ишемии в среднем составило $6,0 \pm 2,8$ минут. Среднее время холодовой ишемии — $33,1 \pm 10,6$ мин., наибольшее — при образованиях R.E.N.A.L. 10 и 8 – 51 минута.

Средний объем кровопотери составил 200 мл. Максимальный объем кровопотери отмечен у пациентов с R.E.N.A.L. 10 (900 мл), минимальный — при R.E.N.A.L. 9 и 8 (по 50 мл). Интраоперационные характеристики представлены в таблице 2.

В послеоперационном периоде отсутствовали осложнения по Clavien-Dindo II – V степени. Среднее время пребывания пациентов в стационаре составило 5 дней.

Все пациенты находятся под динамическим наблюдением, которое включает МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением и динамическую нефросцинтиграфию. Медиана наблюдения составила 4,9 мес. (1 – 26 мес). За время наблюдения у всех пациентов признаков прогрессирования заболевания и снижения паренхиматозной выделительной функции также не выявлено.

Отмечен 1 летальный исход через 1 год

после оперативного вмешательства, не связанный с прогрессированием онкологического заболевания.

Обсуждение

Рак почки — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований органов мочеполовой системы. Хирургическое лечение локализованных форм данного заболевания позволяет избавить пациента от данной патологии. Пик заболеваемости раком почки приходится на возраст 60 – 70 лет. У абсолютного большинства пациентов данной возрастной группы имеется сопутствующая патология, которая может приводить к развитию хронической болезни почек (ХБП). Нефрэктомия может существенно снизить суммарную функцию почек, привести к необходимости проведения методов заместительной почечной терапии (ЗПТ), что в значительной мере ухудшает качество жизни пациента и приводит к дополнительной нагрузке на систему здравоохранения. Именно поэтому в настоящее время прослеживается стойкая тенденция к выполнению органосохраняющих операций при раке почки [4].

Однако выполнение таких вмешательств довольно сложно при интрапаренхиматозно расположенных и множественных новообразованиях в связи с тем, что органосохраняющие операции в данном случае являются довольно травматичными и сопровождаются длительной ишемией, время которой существенно превышает безопасные пределы. В итоге функциональные результаты таких операций могут быть

неудовлетворительными. Этот факт стимулирует поиск новых хирургических подходов и методик, которые позволили бы преодолеть данные барьеры.

Использование роботической техники за счёт улучшения визуализации операционного поля, большого количества степеней свободы инструментов и отсутствия тремора во время манипуляций позволяет существенно повысить прецизионность оперативного вмешательства, снизив тем самым её травматичность для почечной паренхимы. Применение интраоперационного ультразвукового исследования обеспечивает возможность визуализации интрапаренхиматозно расположенных опухолей, сократив время операции, уменьшить травму почки при её резекции и добиться максимальной радикальности оперативного вмешательства. Тем не менее выполнение резекции почки с использованием роботической техники не решает проблему повреждения почечной паренхимы при продолжительном прекращении внутрипочечного кровотока в ходе операции.

Одним из первых подходов для увеличения времени безопасной тепловой ишемии стало использование локального охлаждения почки с помощью ледяной крошки для снижения интенсивности метаболизма в ней.

J. Garisto et al. (2019) проанализировали результаты 51 роботической и 334 открытых резекций почки с использованием ледяной крошки. Авторы отметили схожие функциональные результаты в обеих группах, при этом группа роботических операций продемонстрировала лучшие результаты, чем группа открытой хирургии, по величине кровопотери, количеству осложнений и длительности пребывания пациента в стационаре [5].

A.E. Canda et al. (2020) представили результаты робот-ассистированной резекции почки у пациентки 64 лет с использованием холодовой ишемии, для чего через 12 мм порт вводилась ледяная крошка. Авторы подчёркивают, что в отличие от открытых операций при роботических необходимо использовать более мелкую ледяную крошку, которую можно ввести через порты [6].

R.J. Nelson et al. (2018) представили результаты использования ледяной крошки при 170 открытых и 31 роботической резекции почки при новообразованиях R.E.N.A.L. > 7. Время ишемии составило 35

и 28 мин. соответственно. Положительный хирургический край имел место у 17 (10%) пациентов в группе открытой и у 2 (6,5%) — роботической хирургии. Авторы отметили схожие функциональные результаты в обеих группах [7].

К недостаткам использования ледяной крошки можно отнести отсутствие охлаждения глубоких слоёв почечной паренхимы, а также уменьшение её эффекта во времени в связи с таянием льда. В связи с этим была предложена методика внутрисосудистого введения препаратов, повышающих устойчивость почки к ишемии.

Q. Lu et al. (2021) предложили введение охлаждённого раствора Рингера через баллонный катетер, установленный в почечную артерию под рентгенконтролем чресфemorальным доступом непосредственно перед операцией. Авторы сравнили результаты лечения 31 пациента, оперированного с использованием данной методики, и 320 больных, подвергнутых стандартной роботической резекции почки. Группы не различались по величине кровопотери и частоте выявления положительного хирургического края, но через 3 и 12 месяцев в группе с холодовой ишемией выявлены лучшие показатели скорости клубочковой фильтрации [8].

На наш взгляд, данная методика, несмотря на её явные преимущества перед ледяной крошкой, не лишена недостатков. Так, существует необходимость выполнения дополнительного оперативного вмешательства, сопряжённого с лучевой нагрузкой на пациента и медицинский персонал.

Ранее нами была разработана и успешно внедрена в практику методика фармакохолодовой ишемии кардиоплегическим раствором при открытых органосберегающих операциях, в том числе экстракорпоральных, по поводу сложных и множественных новообразований почек [9 – 11].

Фармакологический эффект кардиоплегического раствора обусловлен блокадой запуска энергозатратных процессов в клетках за счёт входящих в его состав электролитов (натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид), что снижает энергетические потребности почки до минимального уровня, а также ингибированием гликолиза за счёт гистидинового буфера, что позволяет нивелировать эндогенную интоксикацию, развивающуюся при ишемии.

Совмещение преимуществ роботической техники и ФХИ позволило нам предложить перспективный подход для расширения возможностей органосохраняющего лечения новообразований почек.

В 2024 году нами получен патент на разработанный способ органосохраняющего лечения при сложных новообразованиях почек с использованием РАРП в условиях изолированной ФХИ: Патент № 2812295 С1, Российская Федерация, МПК А61В 17/94, А61К 31/405, А61К 31/417. Способ органосохраняющей робот-ассистированной интракорпоральной резекции почки с применением изолированной фармакохолодовой ишемии кардиоплегическим раствором [12].

Предложенная нами методика не удлиняет время оперативного вмешательства, а пережатие почечных сосудов перед изолированным введением кардиоплегического раствора и последующая его аспирация из почечной вены после завершения резекции позволяет предотвратить общее токсическое действие препарата и делает данную методику безопасной.

В настоящее время продолжается оцен-

ка отдалённых онкологических и функциональных результатов данной методики.

Заключение

Основные тенденции современной хирургии — снижение травматичности оперативного доступа и максимально возможная органосохраняющая техника — способствуют улучшению качества жизни пациентов, снижению частоты их инвалидизации, а также сокращению не прямых расходов системы здравоохранения. Ограниченное время безопасной тепловой ишемии — основной фактор, который ограничивает возможность выполнения нефронсберегающих операций при сложных новообразованиях почек. А применение Z-ишемии при малоинвазивном доступе при сложных резекциях почки сопряжено с большой кровопотерей, гемотрансфузией, частотой ПХК, конверсией в открытую операцию. РАРП с изолированной ФХИ — одна из перспективных методик, позволяющая расширить возможности сохранения почки при малоинвазивном оперативном лечении пациентов с крупными / множественными / интрапаренхиматозными опухолями.

Список литературы | References

1. Рак почки. Клинические рекомендации, 2023. Ссылка активна на 06.05.2024
Rak pochki. Klinicheskie rekomendatsii, 2023. Accessed May 06, 2024. (In Russian).
URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10_4
2. Gettman MT, Blute ML, Chow GK, Neururer R, Bartsch G, Peschel R. Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: technique and initial clinical experience with DaVinci robotic system. *Urology*. 2004;64(5):914-918.
DOI: 10.1016/j.jurology.2004.06.049
3. Li KP, Wan S, Wang CY, Chen SY, Yang L. Perioperative, functional, and oncologic outcomes of robot-assisted versus open partial nephrectomy for complex renal tumors (RENAL score ≥ 7): an evidence-based analysis. *J Robot Surg*. 2023;17(4):1247-1258.
DOI: 10.1007/s11701-023-01565-3
4. Bahadoram S, Davoodi M, Hassanzadeh S, Bahadoram M, Barahman M, Mafakher L. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol*. 2022;39(3):2022-vol3.
PMID: 35819037
5. Garisto J, Bertolo R, Agudelo J, Armanyous S, Gao T, Lioudis M, Kaouk JH. Cold ischemia technique during robotic partial nephrectomy: a propensity score-matched comparison with open approach. *Minerva Urol Nefrol*. 2019;71(2):127-135.
DOI: 10.23736/S0393-2249.18.03276-9
6. Canda AE, Ozkan A, Arpalı E, Koseoglu E, Kiremit MC, Kordan Y, Kocak B, Balbay MD, Esen T. Robotic assisted partial nephrectomy with cold ischemia applying ice pieces and intraoperative frozen section evaluation of the mass: complete replication of open approach with advantages of minimally invasive surgery. *Cent European J Urol*. 2020;73(2):234-235.
DOI: 10.5173/cej.2020.0064
7. Nelson RJ, Dagenais J, Maurice MJ, Chavalia JSS, Ramirez D, Caputo PA, Babbar P, Yerram NK, Kaouk JH. Robotic cold ischemia achieves comparable functional outcomes to open cold ischemia during partial nephrectomy for complex kidney tumors. *Urol Ann*. 2018;10(4):386-390.
DOI: 10.4103/UA.UA_91_17
8. Lu Q, Zhao X, Ji C, Guo S, Qiu X, Liu G, Zhang S, Li X, Zhang G, Zhang X, Guo H. Functional and oncologic outcomes of robot-assisted simple enucleation with and without renal arterial cold perfusion in complex renal tumors: a propensity score-matched analysis. *BMC Urol*. 2021;21(1):2.
DOI: 10.1186/s12894-020-00771-7
9. Теплов А.А., Грицкевич А.А., Пьяникин С.С., Зотиков А.Е., Адырхаев З.А., Кожанова А.В., Аскерова А.Н., Ветшева Н.Н., Тимина И.Е., Степанова А.Ю., Кармазановский Г.Г., Покровский А.В., Кубышкин В.А. Метод экстракорпоральной резекции почки в условиях фармакохолодовой ишемии без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией сосудов при почечноклеточном раке. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(2):52-63.
Teplov A.A., Gricevich A.A., Pyanikin S.S., Zotikov A.E., Adyrhaev Z.A., Kozhanova A.V., Askerova A.N., Vetsheva N.N., Timina I.E., Stepanova A.Yu., Karmazanovskiy G.G., Pokrovskiy A.V., Kubyshevskiy V.A. Extracorporeal resection of the kidney in the setting of the pharmacological and cold temperature ischemia with orthotopic replantation of the vessels without ureter transaction in patients with renal cell carcinoma. *Experimental and clinical urology*. 2015;(2):52-63. (In Russian).
eLIBRARY ID: 24073623, EDN: UGUWRT

10. Грицкевич А.А., Ильин С.А., Тимина И.Е., Зотиков А.Е., Кармазановский Г.Г., Теплов А.А., Покровский А.В., Кубышкин В.А. Резекция почки *ex vivo* в условиях фармакохолодовой ишемии без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией сосудов при почечноклеточном раке. *Вестник урологии*. 2015;(3):3-33. Gritskevich A., Il'in S., Timina I., Zotikov A., Karmazanovskiy G., Teplov A., Pokrovskiy A., Kubyshev V. Technique of extracorporeal partial nephrectomy in terms of pharmaco-cold ischemia without crossing the ureter with renal vessels orthotopic replantation in patients with renal cell carcinoma. *Urology Herald*. 2015;(3):3-33. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2015-0-3-3-33
11. Грицкевич А.А., Мирошкина И.В., Байтман Т.П., Морозова М.В., Степанова Ю.А., Теплов А.А. Экстракорпоральная резекция почки в условиях фармакохолодовой ишемии при почечно-клеточном раке: история и современные проблемы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;(4):32-39. Gritskevich A.A., Miroshkina I.V., Baitman T.P., Morozova M.V., Stepanova Yu.A., Teplov A.A. Extracorporeal partial nephrectomy during pharmaco-cold ischemia in patients with renal cell carcinoma: history and current problems. *Experimental and clinical urology*. 2019;(4):32-39. (In Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-32-39
12. Патент РФ № 2812295 C1, МПК A61B 17/94, A61K 31/405, A61K 31/417. Грицкевич А.А., Оганян В.А., Чевина А.А., Карельская Н.А. Способ органосохраняющей робот-ассистированной интракорпоральной резекции почки с применением изолированной фармакохолодовой ишемии кардиоплегическим раствором : № 2023116207: заявл. 20.06.2023 : опубл. 29.01.2024. Patent RF № 2812295 C1, МПК A61B 17/94, A61K 31/405, A61K 31/417. Gritskevich A.A., Oganyan V.A., Chevina A.A., Karel'skaya N.A. Sposob organosokhranyayushchei robot-assistirovannoi intrakorporal'noi rezektsii pochki s primeneniem izolirovannoi farmako-kholodovoi ishemii kardioplegicheskim rastvorom : № 2023116207 : zayavl. 20.06.2023 : opubl. 29.01.2024. (In Russian). https://elibrary.ru/download/elibrary_60787021_88208596.PDF

Сведения об авторах | Information about the authors

Вардан Аршавирич Оганян | Vardan A. Oganyan
<https://orcid.org/0000-0002-2059-8703>, vardan_94@mail.ru

Наталья Александровна Карельская | Natalia A. Karelskaya
<https://orcid.org/0000-0001-8723-8916>, karelskaya.n@yandex.ru

Дмитрий Михайлович Монаков — канд. мед. наук | Dmitry M. Monakov — Cand.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0002-9676-1802>, gvkg-monakov@mail.ru

Валентина Семеновна Демидова — д-р. био. наук | Valentina S. Demidova — Dr.Sc.(Biol)
<https://orcid.org/0000-0003-3187-4408>, demidova@ixv.ru

Анна Николаевна Лебедева — д-р. мед. наук | Anna N. Lebedeva — Dr.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0002-5981-0054>, lebedeva@ixv.ru

Александр Анатольевич Грицкевич — д-р мед. наук, профессор | Alexander A. Gritskevich — Dr.Sc.(Med), Prof.
<https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, grekaa@mail.ru



Диагностика анатомических предпосылок интермиттирующего перекрута яичка

© Дмитрий Е. Саблин¹, Владимир В. Сизонов^{2, 3}, Илья М. Каганцов^{4, 5, 6},
Виктор Б. Шамик^{2, 3}, Юлия В. Лукаш²

¹ Архангельская областная детская клиническая больница им. П. Г. Выжлецова [Архангельск, Россия]

² Ростовский государственный медицинский университет [Ростов-на-Дону, Россия]

³ Областная детская клиническая больница [Россия, Ростов-на-Дону]

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова [Санкт-Петербург, Россия]

⁵ Детская городская больница № 22 [Санкт-Петербург, Россия]

⁶ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова [Россия, Санкт-Петербург]

Аннотация

Введение. Среди пациентов с интермиттирующим перекрутом яичка (ПЯ), по данным серии исследований, вероятность потери гонады составляет 29% – 50%. Предрасполагающей к формированию ПЯ является аномалия фиксации яичка типа «язык колокола». В случаях с интермиттирующим ПЯ перенесённые эпизоды приступов гемискротальной боли не являются достаточным основанием к ревизии яичка, что определяет актуальность разработок методик визуализации, позволяющих документировать наличие анатомических предпосылок к ПЯ.

Цель исследования. Поиск методик, способных помочь в решении проблемы документирования анатомических предпосылок к формированию тестикулярной торсии.

Материалы и методы. Для диагностики анатомических предпосылок интермиттирующего ПЯ разработана методика ультразвукового исследования. Пациент осматривается после спонтанной деторсии, когда стандартных признаков ПЯ нет. Реализация предложенной методики возможна в течение ближайших 18 часов после спонтанной деторсии, когда формируется реактивная водянка яичка. Фиксируем яичко с небольшой тракцией в каудальном направлении, одновременно перемещая внутриоболочечную жидкость вверх. Устанавливаем датчик над верхним полюсом яичка в горизонтальной плоскости. Жидкость смещается аномально высоко вдоль семенного канатика внутри влагалищной оболочки брюшины и окружает семенной канатик со всех сторон, что позволяет хорошо визуализировать интраперитонеально расположенный семенной канатик над яичком в пределах оболочек яичка. При выявлении описанного ультразвукового симптома «стержня языка колокола» можно диагностировать аномалию «язык колокола», создающую предпосылки для интермиттирующего ПЯ, и обоснованно выполнить ревизию и фиксацию яичка.

Результаты. По описанной методике обследованы 8 пациентов, у всех выявлен симптом «стержня языка колокола», рекомендована фиксация яичка. Средний возраст пациентов составил 12,4 года. Среднее время после исчезновения боли в мошонке — 8 часов (от 1 до 18 часов). У всех 8 пациентов интраоперационно подтверждена патология фиксации яичка по типу «языка колокола».

Заключение. У пациента с остро возникшей гемискротальной болью (затем спонтанно исчезнувшей) при выявлении ультразвукового симптома «стержня языка колокола» можно диагностировать наличие аномалии фиксации яичка, создающей анатомические условия для интермиттирующего ПЯ, что позволяет трансформировать диагностику интермиттирующего ПЯ из плоскости диагноза исключения в плоскость диагноза, установленного на основе доказанных анатомических предпосылок тестикулярной торсии.

Ключевые слова: интермиттирующий перекрут; язык колокола; острые заболевания органов мошонки; перекрут яичка; тестикулярная ишемия; неотложная урология; фиксация яичка

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов 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: Д.Е. Саблин — обзор публикаций, сбор данных, анализ данных, написание статьи; В.В. Сизонов — концепция исследования, анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство; И.М. Каганцов — анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство; В.Б. Шамик, Ю.В. Лукаш — обзор публикаций, сбор данных, анализ данных.

✉ **Корреспондирующий автор:** Дмитрий Евгеньевич Саблин; sablind@yandex.ru

Поступила в редакцию: 08.02.2024. **Принята к публикации:** 10.09.2024. **Опубликована:** 26.10.2024.

Для цитирования: Саблин Д.Е., Сизонов В.В., Каганцов И.М., Шамик В.Б., Лукаш Ю.В. Диагностика анатомических предпосылок интермиттирующего перекрута яичка. *Вестник урологии*. 2024;12(5):105-112. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-105-112.

Diagnosis of the anatomic preconditions of intermittent testicular torsion

© Dmitriy E. Sablin¹, Vladimir V. Sizonov^{2, 3}, Ilya M. Kagantsov^{4, 5, 6},
Viktor B. Shamik^{2, 3}, Yulia V. Lukash²

¹ Vyzhletsov Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital [Arkhangelsk, Russian Federation].

² Rostov State Medical University [Rostov-on-Don, Russian Federation]

³ Rostov Regional Children's Clinical Hospital [Rostov-on-Don, Russian Federation]

⁴ Almazov National Medical Research Centre [St. Petersburg, Russian Federation]

⁵ St. Petersburg Children's City Hospital No. 22 [St. Petersburg, Russian Federation]

⁶ Mechnikov North-Western State Medical University [St. Petersburg, Russian Federation]

Abstract

Introduction. In a series of studies, patients with intermittent testicular torsion (ITT) have a 29% to 50% chance of gonad loss. The «bell clapper» type testicular fixation abnormality is a predisposing factor for TT. In cases of ITT, episodes of hemiscrotal pain attack are not a sufficient reason to scrotal revision, which makes it important to develop imaging techniques to document the presence of anatomical preconditions for ITT.

Objective. To find a methodology beneficial in solving the problem of documenting the anatomical preconditions for ITT.

Materials & methods. To diagnose anatomical preconditions of ITT, we have developed a method of ultrasound. Ultrasound can be used to prove the presence of a «bell clapper» deformity by visualizing the spermatic cord proximal to the testis surrounded by fluid. Fix the testis with a slight traction in a caudal direction while moving the fluid inside the sheaths upward. Place the transducer over the spermatic cord in a horizontal position. The fluid is displaced abnormally high along the spermatic cord within the peritoneal vaginal sheath and surrounds the spermatic cord on all sides, allowing good visualization of the spermatic cord above the testis within the testicular sheaths. If we continue with the bell analogy, the resulting ultrasound picture can be called «bell clapper rod» symptom. A patient with an ultrasound-derived «bell clapper rod» symptom can be diagnosed with a testicular fixation anomaly that creates anatomic conditions for intermittent testicular torsion. The ultrasound arguments obtained allow us to confidently form indications for testicular fixation.

Results. Eight patients were examined according to the described method, all of them showed the symptom of «bell clapper rod», and testicular fixation was recommended. The average age of the patients was 12.4 years. The average time after scrotal pain resolution was 8 hours (from 1 to 18 hours). All eight patients had intraoperative verification of abnormal testicular fixation of the «bell clapper rod».

Conclusion. A patient with the acute hemiscrotal pain and then its spontaneous disappearance with the ultrasound-derived «bell clapper rod» symptom can be diagnosed with a testicular fixation anomaly that creates anatomic conditions for ITT. Preoperative diagnosis based on ultrasound combined with clinical data transforms the ITT from a diagnosis of exclusion to a diagnosis based on proven anatomical preconditions for testicular torsion. The ultrasound arguments obtained allow us to confidently form indications for testicular fixation.

Keywords: intermittent testicular torsion; bell clapper deformity; acute scrotum; testicular torsion, testicular ischemia; emergency urology; testicular fixation

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. **Informed consent.** Parents of the patients signed informed consent to process and publish the children's data.

Authors' contribution: D.E. Sablin — literature review, drafting the manuscript, data acquisition, data analysis; V.V. Sizonov — study concept, data analysis, critical review, scientific editing, supervision; I.M. Kagantsov — data analysis, critical review, scientific editing, supervision; V.B. Shamik, Yu.V. Lukash — literature review, drafting the manuscript, data acquisition.

✉ **Corresponding author:** Dmitriy E. Sablin; sablinde@yandex.ru

Received: 02/08/2024. **Accepted:** 09/10/2024. **Published:** 10/26/2024.

For citation: Sablin D.E., Sizonov V.V., Kagantsov I.M., Shamik V.B., Lukash Yu.V. Diagnosis of the anatomic preconditions of intermittent testicular torsion. *Urology Herald*. 2024;12(5):105-112. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-5-105-112.

Введение

Перекут яичка (ПЯ) регистрируют у 1 из 4000 мужчин в возрасте до 25 лет. При этом частота перекута яичка у детей в возрасте до 17 лет выше, чем в возрасте старше 18

лет [1]. Предрасполагающими к формированию тестикулярной торсии анатомическими особенностями яичка и его оболочек являются так называемая деформация колокола и мезорхиум.

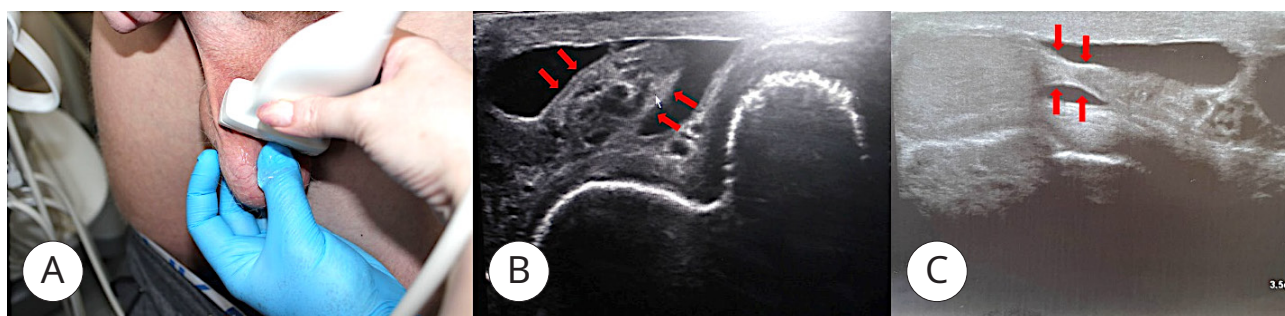


Рисунок 1. Тракция яичка, смещение интравагинальной жидкости вверх (А), дистальный отдел семенного канатика, окружённый жидкостью в аномально высоко расположенной влагалищной оболочке (В), симптом «стержня языка колокола» (С)

Figure 1. Testicular traction, upward displacement of intravaginal fluid (A), distal spermatic cord surrounded by fluid in an abnormally high vaginal sheath (B), bell clapper rod symptom (C)

Интермиттирующий перекрут яичка впервые был описан в конце XIX века [2]. Своевременная диагностика и лечение этого состояния не только устраняют рецидивирующую орхалгию, но и предотвращают развитие тяжёлых ишемических поражений тестикул на фоне последующих эпизодов перекрута. Возможность перекрута с вероятностью фатальных последствий для гонады среди пациентов с интермиттирующим перекрутом, по данным серии исследований, составляет 29 – 50%. Около половины пациентов с тестикулярной торсией имели в анамнезе приступы гемискротальной боли [2, 3].

При интермиттирующем перекруте яичка исследователи чаще всего обнаруживают деформацию типа «языка колокола» — в 55 – 100% случаев [4 – 6]. Все организационные усилия при лечении детей с перекрутом яичка направлены на сокращение периода тестикулярной ишемии. В случаях с интермиттирующим перекрутом перенесённые эпизоды приступов гемискротальной боли не являются достаточным показанием к ревизионной скрототомии. С нашей точки зрения, это в первую очередь связано с тем, что визуализирующие методики не позволяют подтвердить наличие аномалии типа «языка колокола» и создать основания уверенно предлагать пациентам ревизионную скрототомию и фиксацию яичка. Поиск методик, способных помочь в решении проблемы документирования анатомических предпосылок к формированию тестикулярной торсии, является **целью исследования**.

Материалы и методы

Для диагностики анатомических предпосылок интермиттирующего перекрута яичка нами была разработана методика ультразвукового исследования, на которую получена приоритетная справка на изобретение № 2023117778/14(038114).

Спонтанная деторсия в большинстве случаев в течение первых суток сопровождается реактивной водянкой, что создаёт окно возможностей для визуализации анатомических предпосылок для тестикулярной торсии.

Пациент осматривается после спонтанной деторсии, когда стандартных признаков тестикулярной торсии нет. Отмечается умеренно выраженное скопление жидкости под оболочками яичка и горизонтальное положение яичка.

С помощью ультразвукового исследования можно доказать наличие аномалии «языка колокола», визуализировав окружённый жидкостью со всех сторон семенной канатик проксимальнее яичка. Фиксируем яичко с небольшой тракцией в каудальном направлении, одновременно перемещая внутриоболочечную жидкость вверх. Устанавливаем датчик над семенным канатиком в горизонтальной плоскости. Жидкость смещается аномально высоко вдоль семенного канатика внутри влагалищной оболочки брюшины и окружает семенной канатик со всех сторон, что позволяет хорошо визуализировать семенной канатик над яичком в пределах оболочек яичка (рис. 1). Если продолжить аналогию с колоколом, то полученную ультразвуковую картину можно назвать симптомом «стержня языка колокола».

Результаты

По описанной методике обследованы 8 пациентов, у всех выявлен симптом «стержня языка колокола», рекомендована фиксация яичка. Средний возраст мальчиков составил 12,4 года. Среднее время после исчезновения боли в мошонке — 8 часов (от 1 до 18 часов). У всех 8 пациентов интраоперационно подтверждена аномалия фиксации яичка по типу «языка колокола».

Клинический пример №1

Пациент М., 16 лет, поступил в ГБУ РО «ОКДБ» 03.01.2023 с жалобами на периодические боли в мошонке слева в течение 2 дней, боли купировались самостоятельно. Продолжительность болей — от 10 минут до 2 часов. Аналогичная клиника отмечалась в конце 2022 года, за медицинской помощью не обращался. На момент осмотра болевой синдром отсутствует. Кожа мошонки не изменена. Оба яичка в мошонке, нормальных размеров. В оболочках левого яичка отмечается водяночная жидкость без напряжения.

Выполнено УЗИ мошонки с тракцией левого яичка по описанной выше методике. Выявлен симптом «стержня языка колокола». Пациенту даны пояснения о наличии аномалии положения левого яичка и имеющихся рисках перекрута яичка, рекомендовано оперативное лечение. Согласие на операцию получено. После предоперационной подготовки выполнена поперечная скрототомия слева, ревизия и фиксация ле-

вого яичка. Интраоперационно подтверждено наличие аномалии яичка по типу «языка колокола». Послеоперационный период протекал без осложнений. Ребенок выписан на 6-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии. В течение амбулаторного наблюдения жалоб на боли в мошонке не было.

Клинический пример №2

Пациент Х., 14 лет, поступил в хирургическое отделение ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» 12.11.2022 в сопровождении мамы с жалобами на периодические боли в левой половине мошонки в течение недели. Боли купировались самостоятельно, продолжительность болей — от 1 минуты до 1 часа. На момент осмотра болевой синдром отсутствует. Кожа мошонки не изменена. Оба яичка в мошонке, нормальных размеров. В оболочках левого яичка отмечается водяночная жидкость без напряжения.

Выполнено УЗИ мошонки с тракцией левого яичка по описанной выше методике. Выявлен симптом «стержня языка колокола». Маме и пациенту даны пояснения о наличии аномалии положения левого яичка и имеющихся рисках перекрута яичка, рекомендовано оперативное лечение. Согласие матери на операцию получено. После предоперационной подготовки выполнена поперечная скрототомия слева, ревизия и фиксация левого яичка. Интраоперацион-

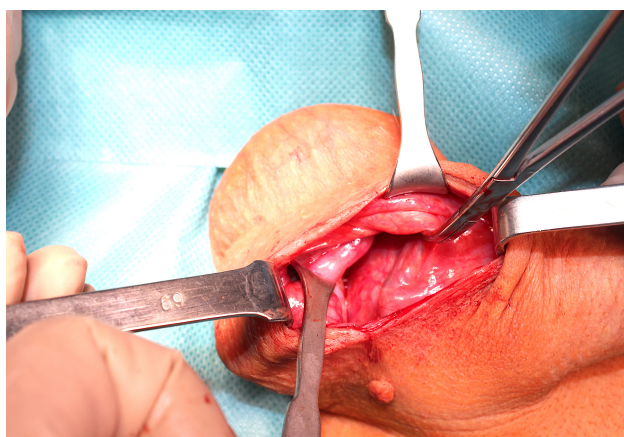


Рисунок 2. При вскрытии оболочек мошонки отмечается поперечное положение яичка в мошонке

Figure 2. Transverse testicular position upon opening the scrotal sheaths

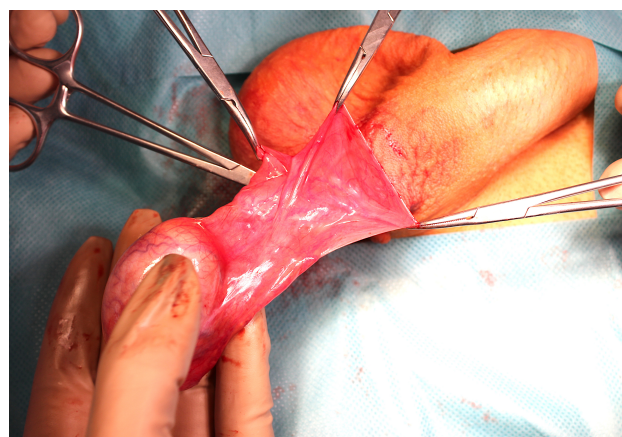


Рисунок 3. Влагалищная оболочка покрывает всё яичко и дистальный отдел семенного канатика, что позволяет яичку перекручиваться внутри оболочки

Figure 3. The vaginal sheath covers the testis and the distal part of the spermatic cord, allowing the testis to twist up inside the sheath

но подтверждено наличие аномалии яичка по типу «языка колокола». Послеоперационный период протекал без осложнений. Ребёнок выписан на 5-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии. В течение амбулаторного наблюдения жалоб на боли в мошонке не было.

Интраоперационная анатомия представлена на рисунках 2 и 3.

Обсуждение

Среди этиологических причин рецидивирующей гемискротальной боли у мужчин на долю интермиттирующего перекрута приходится 6% [4, 7, 8].

Интермиттирующий перекрут яичка характеризуется повторяющимися эпизодами сильной гемискротальной боли, внезапно возникающей, непродолжительной и перемежающейся безболезненными интервалами, которые могут длиться часами, днями, неделями или месяцами [9].

В половине случаев наблюдаются сопутствующие тошнота без рвоты и боль в нижней части живота или в ипсилатеральном бедре [10 – 13]. Практически всегда пациенты с интермиттирующим перекрутом яичка на момент первого обращения имеют в анамнезе более одного эпизода приступа боли в мошонке. По данным M.H. Naun et al. (2005), среднее количество предшествующих хирургической деторсии эпизодов приступов гемискротальной боли составило

2 случая (интервал от 1 до 3) [9]. S.H. Eaton et al. (2008) сообщили о большем среднем количестве эпизодов боли — 4,3 (в диапазоне 1 – 30) [5].

Существующие в настоящее время диагностические и лечебные алгоритмы сформированы для решения проблемы скорейшего устранения явлений тестикулярной ишемии и спасения гонады. Спонтанная деторсия при интермиттирующем перекруте яичка приводит к исчезновению симптоматики, связанной с тестикулярной ишемией, в том числе исчезновению ультразвуковых симптомов, характерных для тестикулярной торсии. Поэтому диагноз ставится на основании исключения иных причин гемискротальной боли. В подавляющем числе случаев ревизионная скрототомия выполняется без документального подтверждения наличия аномалий фиксирующего аппарата яичка.

Поиск методик визуализации должен быть основан на точном понимании анатомических особенностей строения яичка, угрожаемого по перекруту. При интермиттирующем перекруте яичка исследователи чаще всего находили деформацию типа «языка колокола» 55 – 100% [4 – 6] (рис. 4).

По современным представлениям, аномалия яичка по типу «языка колокола» (bell clapper deformity) включает в себя горизонтальное положение яичка в мошонке и аномально высокое прикрепление влагалищ-

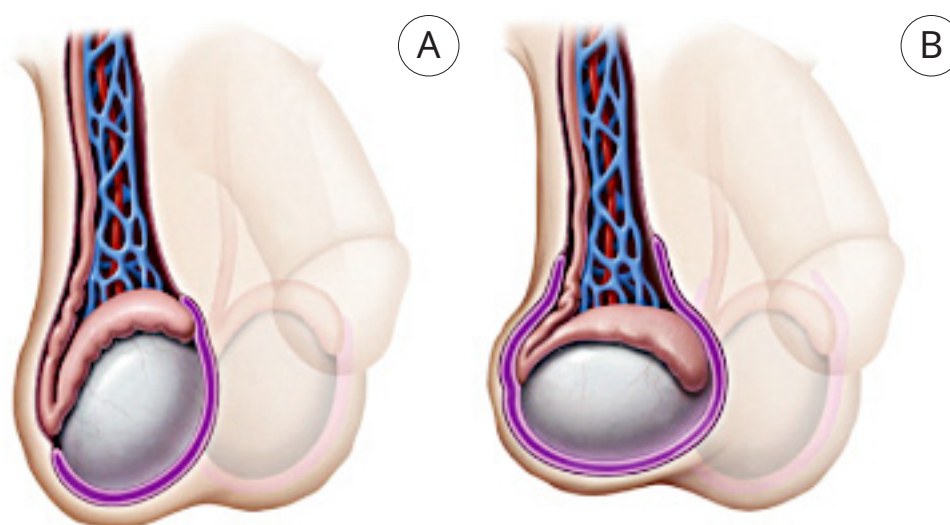


Рисунок 4. Варианты анатомии яичка: А — нормальная анатомия яичка; В — аномалия яичка по типу «языка колокола» (илл. из статьи S.H. Eaton et al. (2005) [5])

Figure 4. Variants of testicular anatomy from left to right: normal testicular anatomy; «bell clapper» testicular anomaly (from S.H. Eaton et al. (2005) [5])

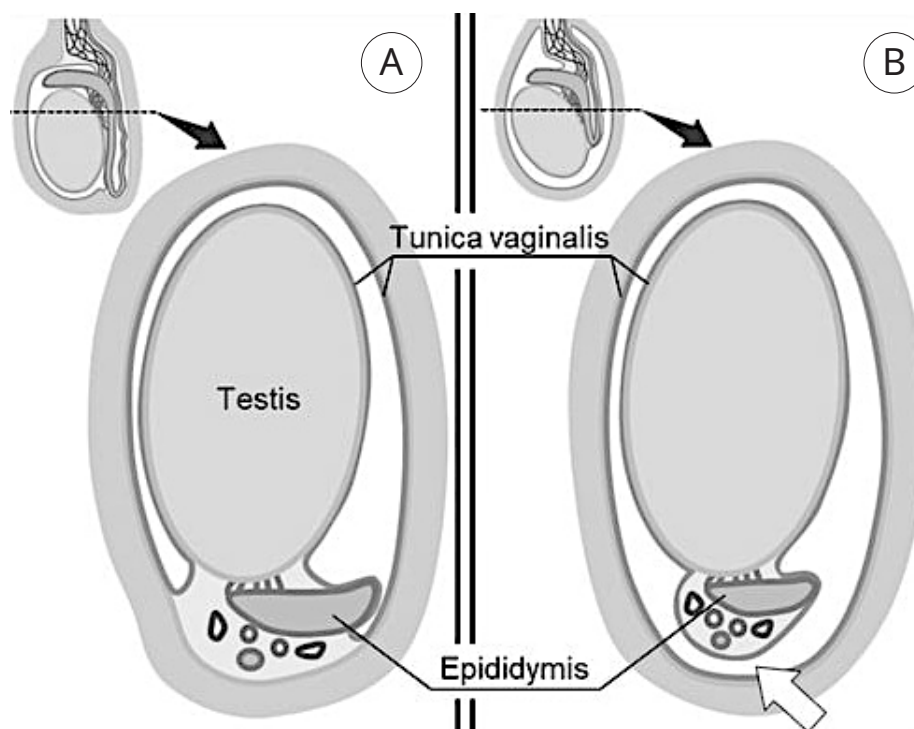


Рисунок 5. Анатомия поперечного сечения нормальной мошонки (А) и деформации по типу «языка колокола» (В). При деформации «языка колокола» задняя часть придатка яичка не прикреплена к стенке мошонки, и между этими двумя структурами может находиться внутривлагалищная жидкость (белая стрелка) (илл. из статьи В. Tokuda et al. (2019) [16])

Figure 5. Cross-sectional anatomy of the normal scrotum (a) and bell clapper deformity (b). In bell tongue deformity, the posterior part of the testicular epididymis fails to adhere to the scrotal wall and there may be intravaginal fluid between the two structures (white arrow) (from B. Tokuda et al. (2019)[16])

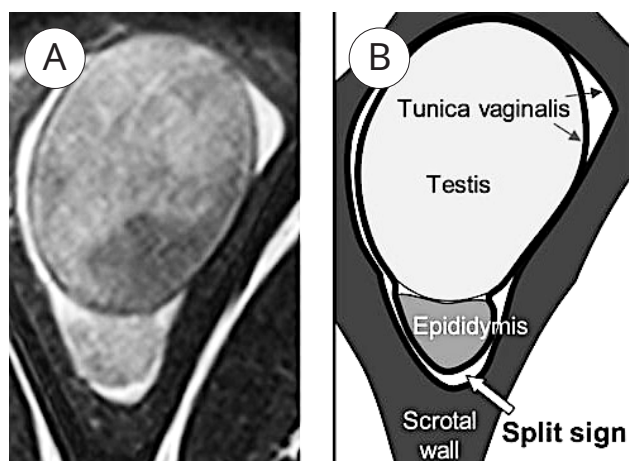


Рисунок 6. Пример деформации колокольчика с гидроцеле на МРТ (А) и схеме (В). Наблюдается признак расщепления (белая стрелка), область гиперинтенсивности на T2WI между задней поверхностью придатка яичка и стенкой мошонки. T2WI, T2 взвешенное изображение (илл. из статьи В. Tokuda et al. (2019) [16])

Figure 6. MRI T2-WI scan (a) and scheme (b) of bell clapper deformity with hydrocele. There is a split sign (white arrow), an area of hyperintensity between the posterior surface of the testicular epididymis and the scrotal wall (from B. Tokuda et al. (2019) [16])

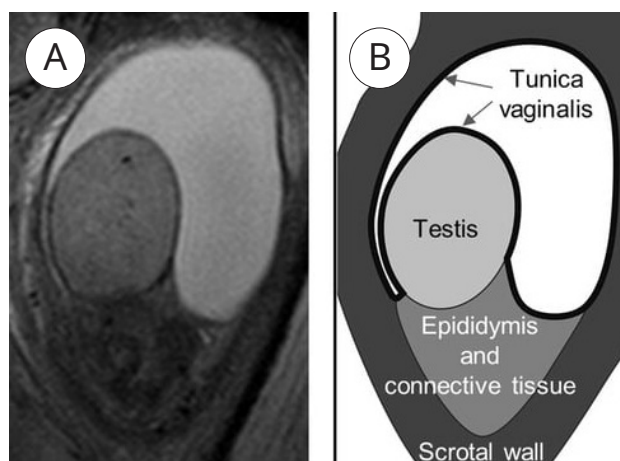


Рисунок 7. Пример нормальной мошонки с гидроцеле на МРТ (А) и схеме (В). Признак расщепления не наблюдается (илл. из статьи В. Tokuda et al. (2019) [16])

Figure 7. MRI T2-WI scan (a) and scheme (b) of normal scrotum with hydrocele. The split sign is not observed (from B. Tokuda et al. (2019) [16])

ной оболочки брюшины над яичком таким образом, что часть элементов семенного канатика над яичком располагается интраперитонеально [6, 14 – 16]. Эти анатомические особенности фиксации и положения яичка должны стать объектом поиска для врача ультразвуковой диагностики.

Данная аномалия выявляется интраоперационно при перекруте яичка и при фиксации контрлатерального яичка. Например, Á.M. Fehér et al. (2016) описывает такую аномалию в 78% случаев [17]. M. Drlík et al. считает аномалию яичка по типу «языка колокола» абсолютно обуславливающим фактором интравагинального перекрута яичка [18].

Нами обнаружена только одна публикация о диагностике аномалии яичка по типу «языка колокола» до операции у пациентов с клиникой перекрута яичка с помощью магниторезонансной томографии (МРТ) [16]. В своей публикации В. Tokuda et al. (2019) приводят результаты МРТ у пациентов с наличием аномалии яичка по типу «языка колокола» и их схематические изображения (рис. 5 – 7) [16].

Авторы уделили внимание визуализации отсутствия связи между придатком и оболочками яичка с помощью МРТ, что логично, исходя из анатомии аномалии типа «языка колокола». Данная методика проводится при наличии клиники перекрута яичка, что сопровождается накоплением внутриоболочечной жидкости.

В нашем исследовании предложена ультразвуковая визуализация не связанного с оболочками семенного канатика до аномально высокой точки крепления влагалищной оболочки яичка. Эта визуа-

лизация возможна в коротком интервале времени после спонтанной деторсии, когда формируется реактивная водянка яичка (обычно первые 12 – 18 часов). С нашей точки зрения, важным преимуществом предложенной методики являются её простота и доступность по сравнению с методикой, подразумевающей использование МРТ, а также возможность документирования наличия аномалии колокола вне перекрута яичка.

Мы считаем, что каждый пациент со спонтанно разрешившейся гемискротальной болью должен быть госпитализирован и ему должно быть выполнено срочное ультразвуковое исследование для диагностики аномалии, предрасполагающей к торсии яичка.

Заключение

У пациентов с остро возникшей гемискротальной болью, затем спонтанно исчезнувшей, при выявлении ультразвукового симптома «стержня языка колокола» следует диагностировать наличие аномалии фиксации яичка, создающей анатомические условия для интермиттирующего перекрута яичка. Дооперационная диагностика на основе ультразвукового исследования в сочетании с клиническими данными трансформирует постановку диагноза интермиттирующего перекрута яичка из плоскости диагноза исключения в плоскость диагноза, установленного на основе доказанных анатомических предпосылок тестикулярной торсии. Получение ультразвуковых аргументов позволяет уверенно формировать показания к фиксации яичка.

Список литературы | References

1. Greear GM, Romano MF, Katz MH, Munarriz R, Rague JT. Testicular torsion: epidemiological risk factors for orchiectomy in pediatric and adult patients. *Int J Impot Res.* 2021;33(2):184-190. DOI: 10.1038/s41443-020-0331-8
2. Chapman RH, Walton AJ. Torsion of the testis and its appendages. *Br Med J.* 1972;1(5793):164-166. DOI: 10.1136/bmj.1.5793.164
3. Whitaker RH. Diagnoses not to be missed. Torsion of the testis. *Br J Hosp Med.* 1982;27(1):66-69. PMID: 7059720.
4. Jones DJ. Recurrent subacute torsion: prospective study of effects on testicular morphology and function. *J Urol.* 1991;145(2):297-299. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)38319-2
5. Eaton SH, Cendron MA, Estrada CR, Bauer SB, Borer JG, Cilento BG, Diamond DA, Retik AB, Peters CA. Intermittent testicular torsion: diagnostic features and management outcomes. *J Urol.* 2005;174(4 Pt 2):1532-1535; discussion 1535. DOI: 10.1097/01.ju.0000177726.84913.cc
6. Knight PJ, Vassy LE. The diagnosis and treatment of the acute scrotum in children and adolescents. *Ann Surg.* 1984;200(5):664-673. DOI: 10.1097/0000658-198411000-00019
7. Creagh TA, McDermott TE, McLean PA, Walsh A. Intermittent torsion of the testis. *BMJ.* 1988;297(6647):525-526. DOI: 10.1136/bmj.297.6647.525
8. Cass AS. Elective orchiopexy for recurrent testicular torsion. *J Urol.* 1982;127(2):253-254. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)53727-1

9. Hayn MH, Herz DB, Bellinger MF, Schneck FX. Intermittent torsion of the spermatic cord portends an increased risk of acute testicular infarction. *J Urol*. 2008;180(4 Suppl):1729-1732. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.101
10. Obi AO. Intermittent testicular torsion. *Niger J Clin Pract*. 2017;20(10):1273-1276. DOI: 10.4103/njcp.njcp_218_16
11. Stillwell TJ, Kramer SA. Intermittent testicular torsion. *Pediatrics*. 1986;77(6):908-911. PMID: 3714385
12. Schulsinger D, Glassberg K, Strashun A. Intermittent torsion: association with horizontal lie of the testicle. *J Urol*. 1991;145(5):1053-1055. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)38531-2
13. Kamaledeen S, Surana R. Intermittent testicular pain: fix the testes. *BJU Int*. 2003;91(4):406-408. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.03083.x
14. Al-Kandari AM, Kehinde EO, Khudair S, Ibrahim H, ElSheemy MS, Shokeir AA. Intermittent Testicular Torsion in Adults: An Overlooked Clinical Condition. *Med Princ Pract*. 2017;26(1):30-34. DOI: 10.1159/000450887
15. Taghavi K, Dumble C, Hutson JM, Mushtaq I, Mirjalili SA. The bell-clapper deformity of the testis: The definitive pathological anatomy. *J Pediatr Surg*. 2021;56(8):1405-1410. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.06.023
16. Tokuda B, Kiba M, Yamada K, Nagano H, Miura H, Goto M, Yamada K. The split sign: The MRI equivalent of the bell clapper deformity. *Br J Radiol*. 2019;92(1095):20180312. DOI: 10.1259/bjr.20180312
17. Fehér ÁM, Bajory Z. A review of main controversial aspects of acute testicular torsion. *J Acute Dis*. 2016;5(1):1-8. DOI: 10.1016/j.joad.2015.06.017
18. Drlík M, Kočvara R. Torsion of spermatic cord in children: a review. *J Pediatr Urol*. 2013;9(3):259-266. DOI: 10.1016/j.jpuro.2012.05.016

Сведения об авторах | Information about the authors

Дмитрий Евгеньевич Саблин | Dmitriy E. Sablin
<https://orcid.org/0000-0003-1269-2297>; sablind@yandex.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

Илья Маркович Каганцов — д-р мед. наук | Ilya M. Kagantsov — Dr.Sc.(Med)
<https://orcid.org/0000-0002-3957-1615>; ilkagan@rambler.ru

Виктор Борисович Шамик — д-р мед. наук, профессор | Viktor B. Shamik — Dr.Sci.(Med.); Full Prof.
<https://orcid.org/0000-0002-0461-8700>; prof.shamik@gmail.com

Юлия Валентиновна Лукаш — к-т мед. наук, доцент | Yulia V. Lukash — Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof.(Docent)
<https://orcid.org/0000-0002-9265-580X>; lukash_yv@rostgmu.ru