



PMЖ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
Хирургия / Урология

MAIN TOPIC
SURGERY / UROLOGY



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Балязин Виктор Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Баранова Анча, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

Винник Юрий Семенович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Губергриц Наталья Борисовна, профессор, Многопрофильная Клиника Info-Sana, Одесса, Украина

Давтян Тигран Камоевич, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заплатников Константин, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

Ижевская Вера Леонидовна, д.м.н., ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

Каляжин Олег Витальевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кинкулькина Марина Аркадьевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баткаев Эдуард Алексеевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Восканян Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Гаврилова Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Горелов Александр Васильевич, академик РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Демикова Наталия Сергеевна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Драпкина Оксана Михайловна, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Кит Олег Иванович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Кунельская Наталья Леонидовна, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

Козлов Иван Генрихович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Лукушкина Елена Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Пивоварова-Рамич Ольга, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

Рудович Наталья, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

Синякова Любовь Александровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., доцент, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., доцент, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Фазылов Вильдан Хайруллаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Шемеровский Константин Александрович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Малли Юдит, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Руднов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Сиденкова Алена Петровна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

Ткачева Ольга Николаевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Хак Сайед Атигул, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

Хуснутдинова Эльза Камилевна, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

Цветко Иван, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

Шевцов Максим Алексеевич, д.б.н., профессор, Клиника рехтс дер Изар Технического Университета Мюнхена, Мюнхен, Германия

Элой Андерсон, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

PMЖ.
Медицинское обозрение

Т. 8, № 4, 2024

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

О.Ю. Агапова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электроставская, д. 20, стр. 3

Тираж 40 000 экз. Заказ № 348053

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

«PMЖ (Русский Медицинский Журнал).
Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,

причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «PMЖ. Медицинское обозрение», указаны на сайте <https://www.rusmedreview.com>

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons «Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

Журнал входит в базу данных Scopus и Перечень ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2022 – 0,868

▲ — на правах рекламы

Свободная цена

Дата выхода в свет

30.05.2024

Содержание

ХИРУРГИЯ

Лапароскопическая продольная резекция желудка: отдаленные результаты и предикторы рецидива ожирения

В.А. Ветошкин, Д.В. Гладышев, Н.Н. Сушенцева, С.В. Апалько, В.С. Шиманский, М.Е. Моисеев, А.Д. Гладышев, С.А. Коваленко, Р.Г. Аскерханов, С.Г. Щербак, Б.Н. Котив

186

Оптимизация лечения хронических экссудирующих ран и язв нижних конечностей: экономическое и клиническое обоснование новых подходов

М.В. Журавлева, К.А. Кокушкин, Е.В. Лучинина, В.С. Крысанова, Е.А. Лучинин, А.С. Петриков, В.С. Лесовик

195

Применение аллогенного диспергированного биоматериала для профилактики рубцовых осложнений при реплантации конечностей (экспериментальное исследование)

С.А. Муслимов, Р.К. Ибрагимов, А.И. Лебедева

201

Реконструктивная локальная инъекционная терапия

Ю.С. Филатова, И.Н. Соловьев, Е.И. Соловьев

208

УРОЛОГИЯ

Проблемы и перспективы криоконсервации сперматозоидов человека в современной России

М.В. Фаниев, Я.В. Прокопьев, З.А. Кадыров, К.В. Фаустова, Г.В. Черепнев, М.И. Мазитова, Е.Ю. Антропова

215

Хронический простатит, ассоциированный с герпесвирусами

З.А. Кадыров, Ш.В. Рамишвили, В.С. Степанов, А.В. Игнатьев, Ш.Г. Машанишвили

221

Современные возможности лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и симптомов нижних мочевыводящих путей: новые данные и опыт клинического применения гексанового экстракта плодов *Serenoa repens*

Р.Э. Амдий, Р.Н. Симанов

228

Сложности и ограничения в медикаментозной терапии пациента с рецидивирующим нефролитиазом и сопутствующими хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы

С.К. Яровой, Р.В. Роюк

235

EDITOR-IN-CHIEF

Andrei D. Kaprin, Academician of the Russian Academy of Sciences,
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Lyudmila I. Alekseeva, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Boris Ya. Alekseev, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

Viktor A. Balyazin, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ancha Baranova, Professor, George Mason University, Fairfax, USA

Aleksei M. Belyaev, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

Andrei F. Verbovoi, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Yurii S. Vinnik, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

Sergei R. Gilyarevskii, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Natal'ya B. Gubergrits, Professor, Multidisciplinary clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine

Tigran K. Davtyan, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

Yulia E. Dobrokhotova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Emel'yanov, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Konstantin Zaplatnikov, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

Vera L. Izhevskaya, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Oleg V. Kalyuzhin, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation
Ivan G. Kozlov, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Marina A. Kinkulkina, Corresponding Member of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Ekaterina V. Kul'chavenya, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Elena F. Lukushkina, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Natal'ya M. Nenasheva, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Andrei Y. Ovchinnikov, Professor, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Olga Ramich (Pivovarova), PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

Natalia Rudovich, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

Lyubov' A. Sinyakova, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Yuri S. Smolkin, Associate Professor, Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Elena S. Snarskaya, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Sergei N. Tereshchenko, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

Olga N. Titova, Associate Professor, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Vil'dan Kh. Fazyllov, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Konstantin A. Shemerovskii, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Alina Yu. Babenko, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Eduard A. Batkaev, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr A. Vazel', Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Arkadii L. Vertkin, Professor, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Sergei E. Voskanyan, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Svetlana I. Gavrilova, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

Safar I. Gamidov, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Gorelov, Academician of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Natal'ya S. Demikova, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Oksana M. Drapkina, Academician of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Andrei E. Karateev, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Oleg I. Kit, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Natal'ya L. Kunel'skaya, Professor, L.I. Sverzhewsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

Igor' V. Maev, Academician of RAS, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Judit Mally, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

Sergei V. Nedogoda, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Aleksei B. Okulov, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Rudnov, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Alena P. Sidenkova, Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Nikolai N. Spirin, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Ol'ga N. Tkacheva, Corresponding Member of RAS, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

Syed Atiqul Haq, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

Elza K. Khusnutdinova, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

Ivan Cvjetko, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Maxim A. Shevtsov, Professor, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Munich, Germany

Jean Anderson Eloy, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

Svetlana V. Yureneva, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Russian Medical Inquiry

T. 8, № 4, 2024

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Info»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>

Editor-in-chief

Andrei D. Kaprin

Executive Editor

Olga Yu. Agapova

Scientific Editors

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Vita N. Kalinina

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

Technical support and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 40,000 copies. Order № 348053

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law
No. 436-FZ «On Protection of Children from Information
Harmful to Their Health and Development»
do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible
for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are
the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does
not always coincide with the views of the authors.



All papers are licensed under a Creative Commons
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

The Journal is indexed in Scopus

▲ — for publicity

Open price

Date of issue:

May 30, 2024

Contents

SURGERY

Laparoscopic longitudinal gastrectomy: long-term results and predictors of relapsing obesity

V.A. Vetoshkin, D.V. Gladyshev, N.N. Sushentseva, S.V. Apalko,
V.S. Shimansky, M.E. Moiseev, A.D. Gladyshev, S.A. Kovalenko,
R.G. Askerkhanov, S.G. Shcherbak, B.N. Kotiv

186

Treatment optimization of chronic non-healing wounds and ulcers of the lower extremities: economic and clinical justification of new techniques

M.V. Zhuravleva, K.A. Kokushkin, E.V. Luchinina, V.S. Krysanova,
E.A. Luchinin, A.S. Petrikov, V.S. Lesovik

195

Dispersed allogeneic biomaterials for the prevention of cicatricial complications during limb replantation (research study)

S.A. Muslimov, R.K. Ibragimov, A.I. Lebedeva

201

Reconstructive local injection therapy

Yu.S. Filatova, I.N. Solovyov, E.I. Solovyov

208

UROLOGY

Problems and prospects of sperm cryopreservation in modern Russia

M.V. Faniev, Ya.V. Prokopiev, Z.A. Kadyrov, K.V. Faustova,
G.V. Cherepnev, M.I. Mazitova, E.Yu. Antropova

215

Chronic prostatitis associated with herpesviruses

Z.A. Kadyrov, Sh.V. Ramishvili, V.S. Stepanov,
A.V. Ignatiev, Sh.G. Mashaneishvili

221

Modern treatment options for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new data and clinical picture of the hexane extract of *Serenoa repens* fruit

R.E. Amdiy, R.N. Simanov

228

Difficulties and limitations in drug therapy of a patient with recurrent nephrolithiasis and concomitant chronic cardiovascular diseases

S.K. Yarovoy, R.V. Royuk

235

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-1

Лапароскопическая продольная резекция желудка: отдаленные результаты и предикторы рецидива ожирения

В.А. Ветошкин^{1,2}, Д.В. Гладышев^{1,3,4}, Н.Н. Сушенцева¹, С.В. Апалько^{1,4}, В.С. Шиманский^{1,4}, М.Е. Моисеев¹, А.Д. Гладышев³, С.А. Коваленко¹, Р.Г. Аскерханов⁵, С.Г. Щербак^{1,4}, Б.Н. Котив³

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Российская Федерация
²ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
³Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация
⁴СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация
⁵ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение: морбидное ожирение в настоящее время представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Наиболее эффективным методом лечения этого заболевания остаются бариатрические операции. Чтобы обеспечить более прецизионный отбор пациентов для подобных вмешательств, необходимо определить предикторные факторы различных исходов лечения.

Цель исследования: оценить отдаленные результаты лапароскопической продольной резекции желудка (ЛПРЖ) и определить перечень генов, ассоциированных с рецидивом ожирения в отдаленном послеоперационном периоде.

Материал и методы: в исследование включены пациенты с ожирением (n=81) (средний возраст 44,80±1,26 года, мужчин — 27,16% (n=22)), госпитализированные в хирургическое отделение СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». Всем пациентам была выполнена ЛПРЖ. После выписки из стационара пациентов наблюдали в течение 5 лет амбулаторно. Затем пациенты были распределены в 2 группы: 64 (79,0%) пациента в группу стойкой потери веса и 17 (21,0%) — в группу рецидива ожирения.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнено полное секвенирование экзома.

Результаты исследования: на основании результатов t-теста выявлено 22 гена (*CARD8*, *FMC1*, *MUC16*, *MUC21*, *HTR3D*, *MAMDC4*, *IFNK*, *HLA-DQB1*, *LUC7L2*, *KIR3DL1*, *LILRB4*, *RBBP6*, *ANKRD30A*, *ABCC12*, *LRRIQ3*, *PDE6B*, *OR5H15*, *CCDC187*, *PMIS2*, *SAMD11*, *PTCHD3*, *AKR7L*), мутации в которых предположительно связаны с рецидивом ожирения после ЛПРЖ (p<0,01).

Заключение: результаты исследования продемонстрировали наличие вариаций генетических профилей пациентов с различными отдаленными исходами ЛПРЖ. Дальнейшее детальное изучение полученных данных, в частности анализ частоты аллелей между двумя группами пациентов, соотношение с клиническими данными, создание шкалы генетического риска, потенциально позволит создать модель, предсказывающую рецидив ожирения после бариатрической операции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, бариатрия, гены, ассоциированные с ожирением, хирургия, лапароскопическая продольная резекция желудка, индекс массы тела.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ветошкин В.А., Гладышев Д.В., Сушенцева Н.Н., Апалько С.В., Шиманский В.С., Моисеев М.Е., Гладышев А.Д., Коваленко С.А., Аскерханов Р.Г., Щербак С.Г., Котив Б.Н. Лапароскопическая продольная резекция желудка: отдаленные результаты и предикторы рецидива ожирения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(4):186–194. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-1.

Laparoscopic longitudinal gastrectomy: long-term results and predictors of relapsing obesity

V.A. Vetoshkin^{1,2}, D.V. Gladyshev^{1,3,4}, N.N. Sushentseva¹, S.V. Apalko^{1,4}, V.S. Shimansky^{1,4}, M.E. Moiseev¹, A.D. Gladyshev³, S.A. Kovalenko¹, R.G. Askerkhanov⁵, S.G. Shcherbak^{1,4}, B.N. Kotiv³

¹St. Petersburg City Hospital No. 40, St. Petersburg, Russian Federation
²St. Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation
³Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation
⁴St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation
⁵A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: morbid obesity is currently a serious medical and social problem. Bariatric surgery remains the most effective method of treating this disease. To ensure a more precise selection of patients for such interventions, it is necessary to determine the predictor factors of various treatment outcomes.

Aim: to evaluate the long-term results of laparoscopic longitudinal gastrectomy (LLG) and to determine the list of genes associated with the relapsing obesity in the long-term postoperative period.

Materials and Methods: the study included patients with obesity (n=81) (mean age 44.80±1.26 years, male patients — 27.16% (n=22)) hospitalized in the surgical department of St. Petersburg City Hospital No. 40. All patients underwent LLG. After hospital discharge, patients were monitored on an outpatient basis for 5 years. Then the patients were divided into two groups: 64 (79.0%) patients were included in the group of persistent weight loss, 17 (21.0%) — in the group of relapsing obesity. Besides, all patients included in the study underwent whole exome sequencing.

Results: based on the T-test results, 22 genes were identified (*CARD8, FMC1, MUC16, MUC21, HTR3D, MAMDC4, IFNK, HLA-DQB1, LUC7L2, KIR3DL1, LILRB4, RBBP6, ANKRD30A, ABCC12, LRR1Q3, PDE6B, OR5H15, CCDC187, PMIS2, SAMD11, PTCHD3, AKR7L*), mutations in which were presumably associated with the relapsing obesity after LLG ($p < 0.01$).

Conclusion: the study results demonstrated the presence of variations in the genetic profiles of patients with different long-term LLG results. Further detailed study of the obtained data, in particular, the analysis of the allele frequency between the two groups of patients, the ratio with clinical data and genetic risk score development, will potentially allow to create a model predicting the relapsing obesity after bariatric surgery.

KEYWORDS: obesity, bariatrics, genes associated with obesity, surgery, laparoscopic longitudinal gastrectomy; body mass index.

FOR CITATION: Vetoshkin V.A., Gladyshev D.V., Sushentseva N.N., Apalko S.V., Shimansky V.S., Moiseev M.E., Gladyshev A.D., Kovalenko S.A., Askerkhanov R.G., Shcherbak S.G., Kotiv B.N. Laparoscopic longitudinal gastrectomy: long-term results and predictors of relapsing obesity. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(4):186–194 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-1.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющее угрозу здоровью и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания [1].

Избыточная масса тела и ожирение усугубляют проблемы общественного здравоохранения как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Согласно данным ВОЗ за 2016 г. почти у 39% людей старше 18 лет есть избыточная масса тела, а ожирением страдают 13% населения [2]. В Российской Федерации в 2016 г. доля лиц с избыточной массой тела составила 62,0%, с ожирением — 26,2% [3].

Безусловно, в лечении ожирения следует придерживаться всестороннего комплексного подхода. В настоящее время к самым эффективным методам лечения ожирения относят бариатрические операции. В то же время рецидивы ожирения после таких вмешательств встречаются не так редко, как этого хотелось бы пациентам и врачам.

Определение предикторных факторов различных исходов бариатрических операций позволит обеспечить более прецизионный отбор пациентов для вмешательств. Анализ возраста, начального индекса массы тела (ИМТ) и коморбидного фона не всегда позволяет точно предсказать результат лечения [4]. Выявление генетических факторов, связанных с устойчивой потерей веса после бариатрического вмешательства, может помочь определить стратегии управления весом до и после операции, а также определить показания к выбору того или иного вида лечения и разработать новые виды вмешательств [5].

Цель исследования: оценить отдаленные результаты лапароскопической продольной резекции желудка (ЛПРЖ) и определить перечень генов, ассоциированных с рецидивом ожирения в отдаленном послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты с ожирением ($n=81$). Средний возраст пациентов составил $44,80 \pm 1,26$, женщин было 72,84% ($n=59$), мужчин — 27,16% ($n=22$).

Пациенты были госпитализированы в хирургическое отделение СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» для выполнения бариатрической операции. Исследование в рамках научно-исследовательского проекта «Биобанкирование и биомедицинские исследования образцов тканей и жидкостей человека» было одобрено экспертным советом по этике СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» на заседании, протокол № 119 от 09.02.2017.

От всех участников исследования получено письменное информированное добровольное согласие на размещение их биоматериала в биобанке с последующим использованием в научных целях.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 20 до 70 лет, ИМТ > 35, отсутствие бариатрической операции в анамнезе, отсутствие противопоказаний к хирургическому лечению, отсутствие психиатрических и онкологических заболеваний, наличие подписанного добровольного информированного согласия.

Обследование пациентов включало лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, анализ на выявление ВИЧ, вирусных гепатитов, сифилиса), антропометрию, компьютерную томографию органов брюшной полости и малого таза, обзорную рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, гастроскопию, эхокардиографию, спирометрию, консультацию терапевта, эндокринолога и психолога. Кроме того, до операции получены образцы крови всех пациентов для дальнейшего генетического исследования.

Необходимо отметить, что у пациентов часто встречались разнообразные сопутствующие заболевания (табл. 1).

Всем пациентам была выполнена ЛПРЖ.

Пациенты наблюдались амбулаторно в течение 5 лет, по истечении этого времени испытываемые были распределены в 2 группы (по наличию рецидива ожирения): 64 (79,0%) пациента в группу стойкой потери веса, 17 (21,0%) — в группу рецидива ожирения. За рецидив ожирения было принято увеличение массы тела, превышающее 25% от минимально зарегистрированного в послеоперационном периоде [6].

Для определения возможных генетических факторов риска развития рецидива ожирения после ЛПРЖ всем пациентам выполнено секвенирование полного экзона.

На автоматической станции QIACube (QIAGEN, Германия) с использованием реагентов QIAamp DNA Blood Mini (QIAGEN, Германия) выделили ДНК из образцов крови. Подготовку библиотек генов проводили с гибридизацией зондами для полноэкзомного секвенирования KAPA HyperExome (Roche, Швейцария). Для конверсии использовали реагенты High-Throughput Sequencing Primer Kit (App-C) и MGIEasy Universal Library Conversion Kit (App-A) (MGI, Китай). Секвенировали полученные библиотеки на секвенаторе MGISEQ-2000 методом парно-концевого прочтения длиной 150 пар оснований на ячейке DNBSEQ-G400 High-throughput Sequencing Set (PE150, 540 Гб) (MGI, Китай). Требования к качеству исследования: среднее покрытие > 100x, равномерность прочтения — не менее 97% прочтений 10x.

Таблица 1. Сопутствующие заболевания и состояния у обследованных пациентов с ожирением
Table 1. Comorbidities and conditions in the examined obese patients

Сопутствующие заболевания/состояния / Comorbidities/conditions	n (%)
Хронический гастрит / Chronic gastritis	42 (51,85)
Неалкогольная жировая болезнь печени / Non-alcoholic fatty liver disease	41 (50,62)
Артериальная гипертензия / Hypertension	29 (35,80)
Дислипидемия / Dyslipidemia	29 (35,80)
Риск сердечно-сосудистых осложнений, в том числе: / Risk of cardiovascular complications, including:	25 (30,90)
2-й степени / stage 2	1 (1,23)
3-й степени / stage 3	6 (7,41)
4-й степени / stage 4	18 (22,22)
Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника / Degenerative-dystrophic disorders of the spine	23 (28,40)
Нарушение толерантности к глюкозе / Impaired glucose tolerance	21 (25,93)
Рефлюкс-эзофагит / Reflux esophagitis	18 (22,22)
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	16 (19,75)
Заболевание щитовидной железы / Thyroid disease	13 (16,05)
Синдром обструктивного апноэ сна / Obstructive sleep apnea	12 (14,81)
Артроз суставов нижних конечностей / Lower limb joint arthrosis	11 (13,58)
Желчекаменная болезнь / Cholelithiasis	11 (13,58)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей / Lower limb varicose disease	9 (11,11)
Атеросклероз / Atherosclerosis	9 (11,11)
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы / Hernia of the esophageal orifice of the diaphragm	9 (11,11)
Метаболический синдром / Metabolic syndrome	7 (8,64)
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure	7 (8,64)
Хронический панкреатит / Chronic pancreatitis	6 (7,41)
Гиперурикемия / Hyperuricemia	6 (7,41)
Миома матки / Uterine fibroids	6 (7,41)
Патология желудочно-кишечного тракта / Gastrointestinal tract pathology	5 (6,17)
Диффузный фиброаденоматоз молочных желез / Diffuse fibroadenomatosis of the mammary glands	5 (6,17)
Мочекаменная болезнь / Urolithiasis	5 (6,17)
Гипергомоцистеинемия / Hyperhomocysteinemia	4 (4,94)
Ишемическая болезнь сердца / Coronary heart disease	4 (4,94)
Подагра / Gout	3 (3,70)

Результаты секвенирования обрабатывали на платформе [genomenal.com](http://www.genomenal.com). Контроль качества образцов проведен с помощью Falco. Выравнивание на референтный геном версии hg38 выполнено программой BWA2. Дедупликация, рекалибровка качества оснований и подсчет покрытия сделаны следующими инструментами GATK: MarkDuplicates, BaseRecalibrator и CollectHSMetrics соответственно. Детекция и фильтрация генетических вариантов также выполнены инструментами GATK: HaplotypeCaller, VariantFiltration. Аннотация проведена программой VEP.

Для статистической обработки результатов использовали программы Excel 365 (Microsoft, США) и SPSS

Statistics Version 26 (IBM, США). Количественные данные были обобщены и представлены в виде среднего арифметического взвешенного со среднеквадратичной ошибкой для нормально распределенных величин, в виде квартильных оценок — для ненормально распределенных величин, а также в виде относительных показателей (%). Нормальность распределения выборок проверялась тестом Шапиро — Уилка. Для статистического анализа применяли следующие методы: U-критерий Манна — Уитни, односторонний точный критерий Фишера, критерий χ^2 Пирсона, критерий χ^2 с поправкой Йейтса, T-test. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$. При оцен-

ке однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) статистически значимым считали значение $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки эффективности ЛПРЖ через 1 год после хирургического вмешательства использовали расчет показателя %ЕВМIL по формуле:

$$100 \times \frac{\text{ИМТ}_{\text{исходный}} - \text{ИМТ}_{\text{текущий}}}{\text{ИМТ}_{\text{исходный}} - 25}$$

Эффективной операцией признавали при значении %ЕВМIL $> 50\%$ [7]. Во всех случаях, включенных в данное исследование, ЛПРЖ была признана эффективной.

При анализе изменений данных лабораторных исследований, полученных перед операцией и через 1 и 3 года после нее, отмечены статистически значимые различия (критерий Манна — Уитни) уровней следующих показателей:

- ♦ гликированный гемоглобин (рис. 1);
- ♦ холестерин (рис. 2);
- ♦ липопротеины высокой плотности (ЛПВП) (рис. 3);
- ♦ липопротеины низкой плотности (ЛПНП) (рис. 4);
- ♦ трийодтиронин (T_3) (рис. 5);
- ♦ тиреотропный гормон (ТТГ) (рис. 6).

Спустя 5 лет после ЛПРЖ были достигнуты ремиссия ряда заболеваний и регресс состояний, связанных с ожирением (табл. 2).

Также была отмечена нормализация антропометрических показателей [8].

Полученные данные закономерны и соотносятся с результатами, опубликованными ранее зарубежными и отечественными авторами. Однако рецидив ожирения наблюдался у каждого 5-го из обследованных нами пациентов, что также соответствует общемировым трендам [9].

Отдельно следует отметить влияние бариатрической хирургии на щитовидную железу. Масса тела и уровень гормонов щитовидной железы тесно связаны между собой. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к увеличению массы тела из-за снижения скорости базального метаболизма и термогенеза. Также была показана отрицательная корреляция между концентрацией гормонов щитовидной железы и ИМТ. Предполагается, что при ожирении развивается резистентность к гормонам щитовидной железы посредством механизма, подобного инсулинорезистентности, что приводит к повышению уровня ТТГ [10].

Как сообщалось ранее [11], полученные результаты предоперационного обследования не позволили построить математическую модель, которая смогла бы предсказать вероятность стойкого снижения массы тела после ЛПРЖ. Вероятно, изменения данных показателей связаны с ожирением, что не позволяет использовать их для построения такой модели. Именно поэтому, по мнению авторов, для поиска предикторных факторов следует использовать постоянные или малоизменяемые при ожирении показатели. Генетический профиль пациента соответствует этим критериям.

На основании результатов t-теста было выявлено 22 гена, мутации в которых предположительно связаны с рецидивом ожирения после ЛПРЖ ($p < 0,01$): *CARD8*, *FMC1*, *MUC16*, *MUC21*, *HTR3D*, *MAMDC4*, *IFNK*, *HLA-DQB1*, *LUC7L2*, *KIR3DL1*, *LILRB4*, *RBBP6*, *ANKRD30A*, *ABCC12*, *LRRIQ3*, *PDE6B*, *OR5H15*, *CCDC187*, *PMIS2*, *SAMD11*, *PTCHD3*, *AKR7L*.

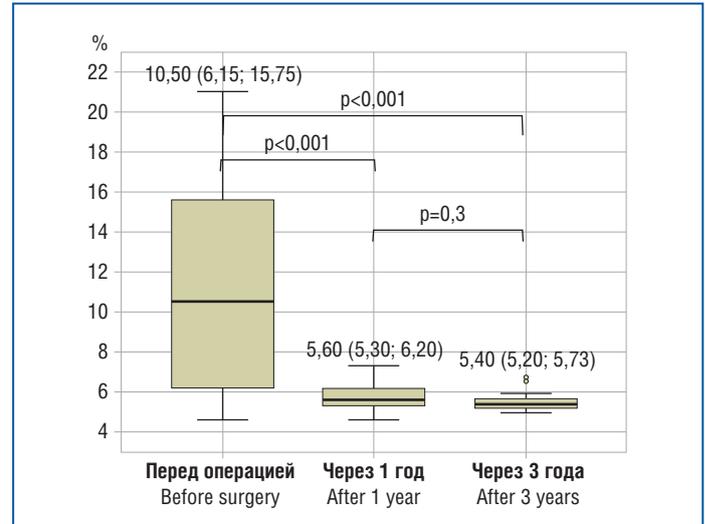


Рис. 1. Динамика содержания гликированного гемоглобина у пациентов

Fig. 1. Changes in glycosylated hemoglobin content in patients

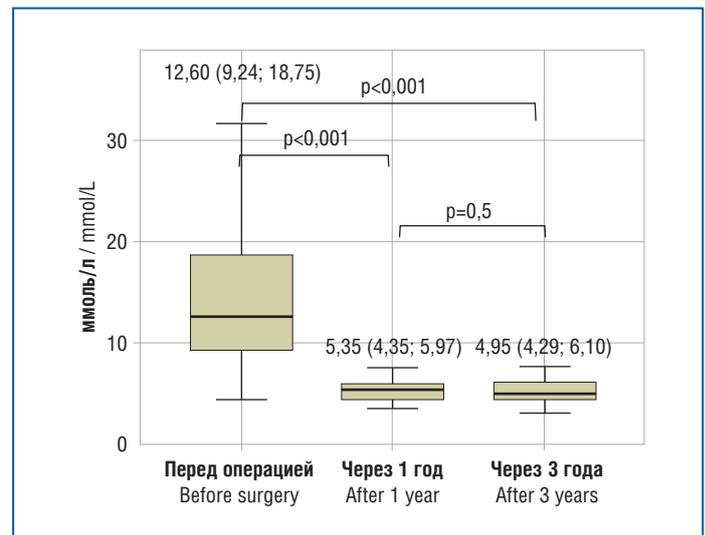


Рис. 2. Динамика уровня холестерина у пациентов

Fig. 2. Changes in cholesterol content in patients

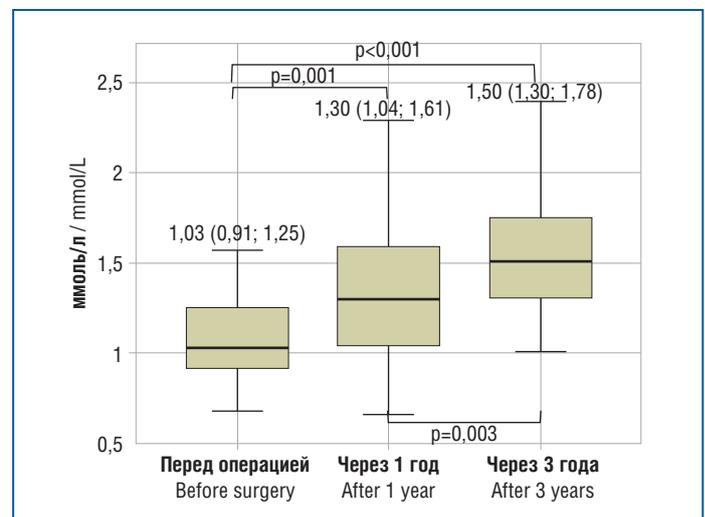


Рис. 3. Динамика содержания ЛПВП у пациентов

Fig. 3. Changes in HDL content in patients

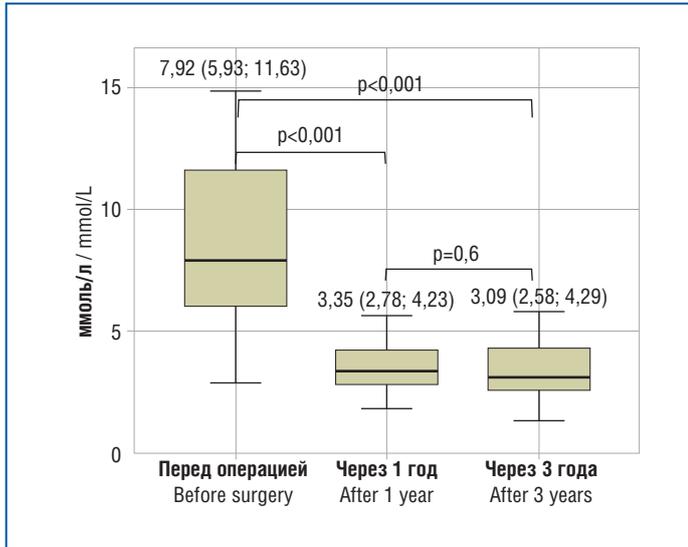


Рис. 4. Динамика содержания ЛПНП у пациентов
Fig. 4. Changes in LDL content in patients

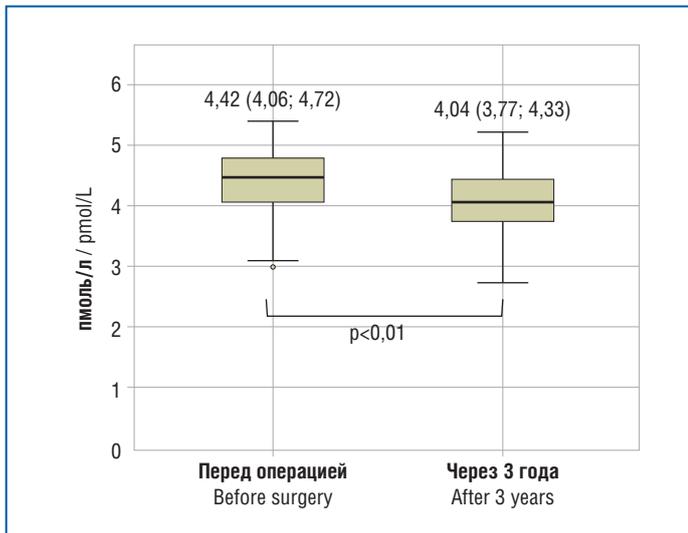


Рис. 5. Динамика концентрации T_3 у пациентов
Fig. 5. Changes in T_3 content in patients

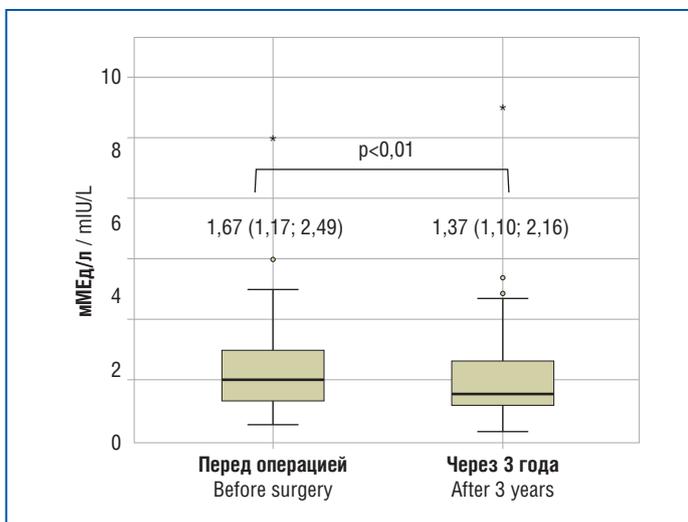


Рис. 6. Динамика содержания ТТГ у пациентов
Fig. 6. Changes in TSH content in patients

Многие из выявленных нами генов и их продуктов прямо или косвенно связаны с развитием ожирения, нарушениями энергетического обмена, функций желудочно-кишечного тракта и гормональной регуляции организма, что в том числе может объяснять их потенциальную роль в развитии рецидива ожирения у пациентов, перенесших ЛПРЖ.

Ген *CARD8* кодирует белок, содержащий домен рекрутирования каспаз 8 (caspase recruitment domain family member 8), который участвует в регуляции инфламмосомы NLRP3 [12]. NLRP3, в свою очередь, ассоциирована с развитием ожирения, СД2 и резистентности к глюкозе [12]. В связи с этим можно предположить, что мутации в *CARD8* могут влиять на развитие ожирения после ЛПРЖ.

Гены *MUC16* и *MUC21* кодируют белки, принадлежащие к семейству муцинов. Муцины представляют собой высокомолекулярные O-гликозилированные белки, которые играют важную роль в формировании защитного слизистого барьера и обнаруживаются на апикальных поверхностях клеток эпителия. Муцин 16 также известен как СА-125 — онкомаркер, использующийся в диагностике многих злокачественных образований, включая рак яичника. Преподмонстрировано, что наличие метаболического синдрома, повышенного уровня триглицеридов или низкого уровня ЛПВП отрицательно коррелирует с концентрацией СА-125 [13]. Из этого можно заключить, что наличие вариантов *MUC16* и/или концентрация СА-125 могут быть предикторами развития повторного ожирения после бариатрической операции.

Ген *FMC1* кодирует белок, участвующий в сборке протон-транспортирующего комплекса АТФ-синтазы, негативной регуляции катаболизма липидов и регуляции пролиферации β -клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин, поэтому его повреждение может быть одним из звеньев механизма развития рецидива ожирения после хирургического лечения [14].

Ген *HTR3D* кодирует субъединицу D рецептора 3-го типа 5-гидрокситриптамина (серотонина) [14]. Серотонин играет роль в регуляции потребления пищи. Существует 2 схемы регуляции пищевого поведения, опосредованные серотином: гомеостатическая, которая сопоставляет потребление энергии с расходом энергии, и гедоническая, которая участвует в вознаграждении и мотивационных аспектах потребления энергии. В гомеостатической схеме серотонинергическая передача сигналов способствует интеграции метаболических сигналов, которые передают энергетический статус организма и снижают чувство голода, когда удовлетворены гомеостатические потребности. В гедонической схеме серотонинергическая передача сигналов может снижать связанное с вознаграждением мотивационное потребление пищи. Серотонин периферического действия способствует поглощению и накоплению энергии. Известно, что нарушение серотонинергической сигнализации достоверно связано с развитием ожирения [15].

Ген *KIR3DL1* кодирует один из киллер-иммуноглобулиноподобных рецепторов (KIR), который представляет собой поверхностный рецептор натуральных киллеров и связывается с соответствующими лигандами главного комплекса гистосовместимости I типа (МНС I) [16]. Было показано, что варианты *rs78852323* и *rs527885640* ассоциированы с более низкими уровнями адипсина [17]. Адипсин — цитокин, который секретируется адипоцитами и участвует

Таблица 2. Сопутствующие заболевания и состояния, по которым достигнуто улучшение у пациентов с ожирением через 5 лет после ЛПРЖ**Table 2.** Comorbidities and conditions for which improvement has been achieved in obese patients 5 years after LLG

Сопутствующие заболевания / состояния / Comorbidities / conditions	n (%)	p
Артериальная гипертензия / Hypertension	7 (8,64)	<0,01
Неалкогольная жировая болезнь печени / Non-alcoholic fatty liver disease	5 (6,10)	<0,01
Заболевание щитовидной железы / Thyroid disease	3 (3,70)	<0,05
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure	2 (2,47)	>0,05
Дислипидемия / Dyslipidemia	0	<0,01
Нарушение толерантности к глюкозе / Impaired glucose tolerance	0	<0,01
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	0	<0,01
Синдром обструктивного апноэ сна / Obstructive sleep apnea	0	<0,01
Метаболический синдром / Metabolic syndrome	0	<0,05
Гиперурикемия / Hyperuricemia	0	<0,05
Гипергомоцистеинемия / Hyperhomocysteinemia	0	>0,05

в активации альтернативного пути комплемента иммунной системы [18]. Он катализирует высвобождение фактора комплемента С3а, который, как было показано, стимулирует выработку инсулина в β -клетках поджелудочной железы. Концентрация адипсина в сыворотке снижена у пациентов с СД2 и недостаточностью β -клеток. Кроме того, адипсин способствует поглощению глюкозы и увеличивает синтез триглицеридов в адипоцитах [19]. Показано, что у мышей с гипоталамической моделью ожирения наблюдался дефицит адипсина, в то время как у людей его уровень в крови положительно коррелировал с избыточной массой тела [20].

Ген *IFNK* кодирует участвующий в иммунном ответе интерферон κ , представляющий собой интерферон I типа (IFN-I) [21]. Ген *SOCS3* (suppressor of cytokine signalling 3) служит ключевым регулятором IFN-I, а также участвует в сигнальных путях лептина, грелина и провоспалительных цитокинов, уровень которых повышается при ожирении [22]. Таким образом, активация *SOCS3* и измененные уровни системного лептина могут быть ответственны за снижение ответа на IFN-I, а также за другие иммунные дисфункции у людей с ожирением. Показано (*in vitro*), что у людей с ожирением снижается продукция IFN-I, связанная со сверхэкспрессией *SOCS3* и повышением концентрации лептина [23]. Нарушения в этом сигнальном каскаде могут быть одной из причин повторного развития ожирения после хирургического лечения.

Ген *LILRB4* кодирует лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор, который экспрессируется на иммунных клетках, где он связывается с молекулами МНС I на антигенпрезентирующих клетках и подавляет иммунный ответ [14]. Показано, что ингибирование *FTO* — гена, ассоциированного с ожирением, — подавляет экспрессию *LILRB4* [24]. C.L. Saunders et al. [25] при исследовании множества популяций выявили ассоциацию одиночных нуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNP) *FTO* с повышенным ИМТ.

Ген *RBBP6* кодирует регулирующий белок-супрессор ретинобластомы (pRB), который участвует в регуляции

пролиферации клеток. Его экспрессия положительно коррелирует с развитием отдаленных метастазов при многих злокачественных новообразованиях, включая опухоли толстой кишки, яичников, молочной железы [26]. Помимо этого, *RBBP6* является негативным регулятором транскрипционного фактора p53 — важного звена во многих сигнальных каскадах в клетке. В частности, описана его роль в развитии резистентности к инсулину и СД2 при ожирении [27, 28]. Также следует отметить, что p53 подавляет гликолиз. С регуляцией гликолиза также связан ген *LUC7L2*. Вероятнее всего, *RBBP6* и *LUC7L2* могут быть связаны с развитием ожирения и сопутствующими ему состояниями (СД2, толерантность к глюкозе) посредством влияния на метаболизм глюкозы в клетке [28, 29].

Ген *HLA-DQB1* кодирует один из белков МНС, варианты которого ассоциированы с развитием ожирения [30].

В настоящий момент в литературе не описаны ассоциации с конкретными фенотипами и клиническое значение генов, перечисленных ниже. Наше исследование показало, что следующие гены могут быть связаны с отдаленными исходами ЛПРЖ:

- ♦ *OR5H15* кодирует один из обонятельных рецепторов [31];
- ♦ *CCDC187* кодирует белок, предположительно участвующий в регуляции организации микротрубочек в центросоме [14];
- ♦ *PMIS2* кодирует трансмембранный белок [14];
- ♦ *SAMD11* кодирует белок, участвующий в негативной регуляции транскрипции ДНК [14];
- ♦ *PTCHD3* и *AKR7L* — псевдогены [14];
- ♦ *LRRIQ3* ассоциирован с развитием шизофрении [32];
- ♦ *PDE6B* ассоциирован с развитием расстройства сумеречного зрения [33], участвует в дифференцировке примитивных клеток кишечной трубки [34];
- ♦ *ABCC12* ассоциирован с развитием идиопатического хронического холестаза [35];
- ♦ *ANKRD30* кодирует белок NY-BR-1, повышенная экспрессия которого коррелирует с прогрессированием рака молочной железы [36];

♦ *MAMDC4* кодирует один из белков мембраны, положительно участвующий в межклеточном транспорте, адгезии клеток, эмбриогенезе желудочно-кишечного тракта и ассоциирован с развитием болезни Бехтерева [37].

Для понимания роли этих генов в развитии рецидива ожирения после хирургического вмешательства необходимы дополнительные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема определения предоперационных предикторов стойкой потери веса после бариатрической операции остается нерешенной. Изучение результатов предоперационного обследования не позволяет достаточно точно прогнозировать тот или иной исход хирургического лечения ожирения. Вероятно, построить прогностическую модель на основании результатов лабораторных и инструментальных исследований, антропометрии, данных объективного осмотра и анализа коморбидного фона не удастся в связи с тем, что избыточная масса тела влияет на вышеперечисленные показатели [11]. Именно поэтому для поиска предикторных факторов следует использовать постоянные или малоизменяемые при ожирении показатели, в том числе генетический профиль пациента.

Представленное исследование продемонстрировало вариации генетических профилей пациентов с различными отдаленными результатами продольной резекции желудка. Дальнейшее, более детальное изучение полученных данных, в частности анализ частоты аллелей в двух группах пациентов, соотношение с клиническими данными, создание шкалы генетического риска, потенциально позволит создать модель, предсказывающую рецидив ожирения после бариатрической операции.

Литература / References

1. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Ожирение. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325.
2. Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A. et al. Obesity. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2021.4.2.00832.
3. Obesity and overweight. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (access date: 20.01.2024).
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104–112 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM2004116-17.
6. El Ansari W., Elhag W. Weight Regain and Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery: Definitions, Prevalence, Mechanisms, Predictors, Prevention and Management Strategies, and Knowledge Gaps—a Scoping Review. *Obes Surg*. 2021;31(4):1755–1766. DOI: 10.1007/s11695-020-05160-5.
7. Gupta S.R., Zhou Y., Wadden T.A. et al. A Systematic Review of Genetic Correlates of Weight Loss After Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2021;31(10):4612–4623. DOI: 10.1007/s11695-021-05585-6.
8. Yang P.J., Chen C.L., Chen C.N. et al. Early weight loss as a predictor of 3-year weight loss and weight regain in patients with good compliance after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2021;17(8):1418–1423. DOI: 10.1016/j.soard.2021.03.023.
9. Carbajo M.A., Jiménez J.M., Luque-de-León E. et al. Evaluation of Weight Loss Indicators and Laparoscopic One-Anastomosis Gastric Bypass Outcomes. *Sci Rep*. 2018;8(1):1961. DOI: 10.1038/s41598-018-20303-6.
10. Мирзорустамова А.М., Чернов А.Н., Ветошкин В.А. и др. Динамика антропометрических показателей у пациентов с ожирением при кор-

рекционной терапии трофологического статуса после бариатрической хирургии. *PMЖ*. 2023;8:2–7.

Mirzorustamova A.M., Chernov A.N., Vetoshkin V.A. et al. Changes in anthropometric parameters in obese patients during management of nutritional status after bariatric surgery. *RMJ*. 2023;8:2–7 (in Russ.).

9. Основы бариатрической медицины: практическое руководство. Под ред. Фишмана М.Б. СПб.: Издательско-полиграфическая ассоциация высших учебных заведений; 2019.

Fundamentals of bariatric medicine: a practical guide. Fishman M.B., ed. St. Petersburg: Publishing and Printing Association of Higher Educational Institutions; 2019 (in Russ.).

10. Lei Y., Yang J., Li H. et al. Changes in glucose-lipid metabolism, insulin resistance, and inflammatory factors in patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(7):e22929. DOI: 10.1002/jcla.22929.

11. Ветошкин В.А., Гладышев Д.В., Моисеев М.Е. и др. Предоперационные предикторы рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;(9):40–44.

Vetoshkin V.A., Gladyshev D.V., Moiseev M.E. et al. Preoperative predictors of obesity recurrence after laparoscopic gastrectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023;(9):40–44 (in Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202309140. PMID: 37707330.

12. Tsetsos F., Roumeliotis A., Tsekmekidou X. et al. Genetic variation in *CARD8*, a gene coding for an NLRP3 inflammasome-associated protein, alters the genetic risk for diabetic nephropathy in the context of type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2020;17(6):1479164120970892. DOI: 10.1177/1479164120970892.

13. Joo N.S., Kim K.N., Kim K.S. Serum CA125 concentration has inverse correlation with metabolic syndrome. *J Korean Med Sci*. 2011;26(10):1328–1332. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.10.1328.

14. National Library of Medicine. Gene. (Electronic resource.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene> (access date: 13.03.2023).

15. Van Galen K.A., Ter Horst K.W., Serlie M.J. Serotonin, food intake, and obesity. *Obes Rev*. 2021;22(7):e13210. DOI: 10.1111/obr.13210.

16. Jiang Q., Sun L., Lu Y. et al. Identification of related long non-coding RNAs and mRNAs in subclinical hypothyroidism complicated with type 2 diabetes by transcriptome analysis — a preliminary study. *Endokrynol Pol*. 2020;71(3):213–226. DOI: 10.5603/EP.a2020.0025.

17. Meeks K.A.C., Bentley A.R., Gouveia M.H. et al. Genome-wide analyses of multiple obesity-related cytokines and hormones informs biology of cardiometabolic traits. *Genome Med*. 2021;13(1):156. DOI: 10.1186/s13073-021-00971-2.

18. Xu Y., Ma M., Ippolito G.C. et al. Complement activation in factor D-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(25):14577–14582. DOI: 10.1073/pnas.261428398.

19. Milek M., Moulla Y., Kern M. et al. Adipsin Serum Concentrations and Adipose Tissue Expression in People with Obesity and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2222. DOI: 10.3390/ijms23042222.

20. Napolitano A., Lowell B.B., Damm D. et al. Concentrations of adipsin in blood and rates of adipsin secretion by adipose tissue in humans with normal, elevated and diminished adipose tissue mass. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994;18(4):213–218. PMID: 8044195.

21. Mesev E.V., LeDesma R.A., Ploss A. Decoding type I and III interferon signalling during viral infection. *Nat Microbiol*. 2019;4(6):914–924. DOI: 10.1038/s41564-019-0421-x.

22. Gao Y., Zhao H., Wang P. et al. The roles of SOCS3 and STAT3 in bacterial infection and inflammatory diseases. *Scand J Immunol*. 2018;88(6):e12727. DOI: 10.1111/sji.12727.

23. Terán-Cabanillas E., Hernández J. Role of Leptin and SOCS3 in Inhibiting the Type I Interferon Response During Obesity. *Inflammation*. 2017;40(1):58–67. DOI: 10.1007/s10753-016-0452-x.

24. Su R., Dong L., Li Y. et al. Targeting FTO Suppresses Cancer Stem Cell Maintenance and Immune Evasion. *Cancer Cell*. 2020;38(1):79–96.e11. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.04.017.

25. Saunders C.L., Chiodini B.D., Sham P. et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(9):2263–2275. DOI: 10.1038/oby.2007.269.

26. Xiao C., Wu G., Zhou Z. et al. RBBP6, a RING finger-domain E3 ubiquitin ligase, induces epithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis of colorectal cancer. *Cell Death Dis*. 2019;10(11):833. DOI: 10.1038/s41419-019-2070-7.

27. Ntwasa M. Retinoblastoma Binding Protein 6, Another p53 Monitor. *Trends Cancer*. 2016;2(11):635–637. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.10.003.
28. Itahana Y., Itahana K. Emerging Roles of p53 Family Members in Glucose Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):776. DOI: 10.3390/ijms19030776.
29. Jourdain A.A., Begg B.E., Mick E. et al. Loss of LUC7L2 and U1 snRNP subunits shifts energy metabolism from glycolysis to OXPHOS. *Mol Cell*. 2021;81(9):1905–1919.e12. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.02.033.
30. Prieto M., Krochik A.G., Chaler E. et al. Obesidad y factores de riesgo del síndrome metabólico en jóvenes con diabetes tipo 1 [Obesity and risk factors for metabolic syndrome in young people with type 1 diabetes]. *Medicina (B Aires)*. 2012;72(4):291–297 (in Spanish). PMID: 22892080.
31. Barnes I.H.A., Ibarra-Soria X., Fitzgerald S. et al. Expert curation of the human and mouse olfactory receptor gene repertoires identifies conserved coding regions split across two exons. *BMC Genomics*. 2020;21(1):196. DOI: 10.1186/s12864-020-6583-3.
32. Curtis D., Vine A.E., McQuillin A. et al. Case-case genome-wide association analysis shows markers differentially associated with schizophrenia and bipolar disorder and implicates calcium channel genes. *Psychiatr Genet*. 2011;21(1):1–4. DOI: 10.1097/YPG.0b013e3283413382.
33. Sangermano R., Biswas P., Sullivan L.S. et al. Identification of a novel large multigene deletion and a frameshift indel in *PDE6B* as the underlying cause of early-onset recessive rod-cone degeneration. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2022;8(7):a006247. DOI: 10.1101/mcs.a006247.
34. Lee D.H., Ko J.J., Ji Y.G. et al. Proteomic identification of RREB1, PDE6B, and CD209 up-regulated in primitive gut tube differentiated from human embryonic stem cells. *Pancreas*. 2012;41(1):65–73. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182223e35.
35. Pham D.H., Kudira R., Xu L. et al. Deleterious Variants in ABCG12 are Detected in Idiopathic Chronic Cholestasis and Cause Intrahepatic Bile Duct Loss in Model Organisms. *Gastroenterology*. 2021;161(1):287–300.e16. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.03.026.
36. Balafoutas D., zur Hausen A., Mayer S. et al. Cancer testis antigens and NY-BR-1 expression in primary breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *BMC Cancer*. 2013;13:271. DOI: 10.1186/1471-2407-13-271.
37. Pasternak A.J., Hamonic G.M., Van Kessel A., Wilson H.L. Postnatal regulation of MAMDC4 in the porcine intestinal epithelium is influenced by bacterial colonization. *Physiol Rep*. 2016;4(21):e13018. DOI: 10.14814/phy2.13018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ветошкин Вячеслав Андреевич — врач-хирург отделения хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; м.н.с. научно-исследовательской лаборатории интервенционной пульмонологии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России; 191036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2-4; ORCID iD 0000-0001-5346-9257.

Гладышев Дмитрий Владимирович — д.м.н., заместитель главного врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; доцент кафедры госпитальной хирургии Военно-медицинской академии; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; доцент кафедры последипломного образования медицинского института СПбГУ; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; ORCID iD 0000-0001-5318-2619.

Сушенцева Наталья Николаевна — биолог научно-исследовательского отдела СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; ORCID iD 0000-0002-5100-5229.

Апалько Светлана Вячеславовна — к.б.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией транс-

ляционной биомедицины научно-исследовательского отдела инновационных и конверсионных программ СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; с.н.с. медицинского института СПбГУ; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; ORCID iD 0000-0002-3853-4185.

Шиманский Валентин Сергеевич — биолог научно-исследовательского отдела СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; м.н.с. медицинского института СПбГУ; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; ORCID iD 0000-0001-5662-8663.

Моисеев Михаил Евгеньевич — врач-хирург отделения хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; ORCID iD 0000-0002-6180-6695.

Гладышев Андрей Дмитриевич — клинический ординатор второй кафедры усовершенствования хирургов Военно-медицинской академии; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID iD 0009-0006-6562-5871.

Коваленко Сергей Алексеевич — врач-хирург отделения хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; ORCID iD 0000-0002-5850-0599.

Аскерханов Рашид Гамидович — к.м.н., руководитель центра бариатрической хирургии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ; 111123, Россия, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86, стр. 6; ORCID iD 0000-0002-6266-5855.

Щербак Сергей Григорьевич — д.м.н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; заведующий кафедрой последипломного образования медицинского института СПбГУ; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; ORCID iD 0000-0001-5036-1259.

Котив Богдан Николаевич — д.м.н., профессор, заместитель начальника по учебной и научной работе Военно-медицинской академии; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID iD 0000-0001-5609-0517.

Контактная информация: Ветошкин Вячеслав Андреевич, e-mail: vetoshkinslava@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.05.2023.

Поступила после рецензирования 01.06.2023.

Принята в печать 27.06.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Vyacheslav A. Vetoshkin — surgeon of the Department of Surgery, St. Petersburg City Hospital No. 40; 9, Borisov str., Sestrotetsk, St. Petersburg, 197706, Russian Federation; Junior Researcher at the Research Laboratory of Interventional Pulmonology, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology; 2-4, Ligovsky Avenue, St. Petersburg, 191036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5346-9257.

Dmitry V. Gladyshev — Dr. Sc. (Med.), Deputy Chief Medical Officer for Surgery, St. Petersburg City Hospital No. 40; 9, Borisov str., Sestrotetsk, St. Petersburg, 197706, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Military Medical Academy; 6, Akademika Lebedeva

str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Postgraduate Education of the Medical Institute, St. Petersburg State University; 7-9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5318-2619.

Natalia N. Sushentseva — biologist of the Research Department, St. Petersburg City Hospital No. 40; 9, Borisov str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5100-5229.

Svetlana V. Apalko — C. Sc. (Bio.), Head of the Research Laboratory of Translational Biomedicine, Research Department of Innovative and Conversion Programs, St. Petersburg City Hospital No. 40; 9, Borisov str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russian Federation; Senior Researcher of the Medical Institute, St. Petersburg State University; 7-9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3853-4185.

Valentin S. Shimansky — biologist of the Research Department, of St. Petersburg City Hospital No. 40; 9, Borisov str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russian Federation; Junior Researcher of the Medical Institute, St. Petersburg State University; 7-9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5662-8663.

Mikhail E. Moiseev — surgeon of the Department of Surgery, St. Petersburg City Hospital No. 40; 9, Borisov str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6180-6695.

Andrey D. Gladyshev — clinical resident of the Second Department of Advanced Surgery, Military Medical

Academy; 6, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0009-0006-6562-5871.

Sergey A. Kovalenko — surgeon of the Department of Surgery, St. Petersburg City Hospital No. 40; 9, Borisov str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5850-0599.

Rashid H. Askerkhanov — C. Sc. (Med.), Head of the Center for Bariatric Surgery, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center; 86, build. 6, Entusiastov highroad, Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6266-5855.

Sergey G. Shcherbak — Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Medical Officer of St. Petersburg City Hospital No. 40; 9, Borisov str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russian Federation; Head of the Department of Postgraduate Education of the Medical Institute, St. Petersburg State University; 7-9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5036-1259.

Bogdan N. Kotiv — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Head for Educational and Research Work, Military Medical Academy; 6, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5609-0517.

Contact information: Vyacheslav A. Vetoshkin, e-mail: vetoshkinslava@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 05.05.2023.

Revised 01.06.2023.

Accepted 27.06.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-2

Оптимизация лечения хронических экссудирующих ран и язв нижних конечностей: экономическое и клиническое обоснование новых подходов

М.В. Журавлева^{1,2}, К.А. Кокушкин³, Е.В. Лучинина⁴, В.С. Крысанова⁵, Е.А. Лучинин⁴, А.С. Петриков⁶, В.С. Лесовик⁷

¹ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО», Красногорск, Российская Федерация

⁴ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», Москва, Российская Федерация

⁶ООО «Сибирский институт репродукции и генетики человека», Барнаул, Российская Федерация

⁷ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение: исследование глобального бремени болезней показало значительное увеличение распространенности заболеваний кожи и подкожной клетчатки. Несмотря на высокую распространенность длительно не заживающих ран, экономических оценок специфических методов лечения очень мало, что делает этот вопрос весьма актуальным.

Цель исследования: проведение клинико-экономического анализа применения суперабсорбирующих повязок Zetuvit Plus Silicone / Zetuvit Plus Silicone Border для лечения умеренно и выражено экссудирующих хронических незаживающих ран/язв нижних конечностей по сравнению со стандартной терапией другими повязками. В качестве целевой группы выступили больные с умеренно и выражено экссудирующими хроническими незаживающими ранами/язвами нижних конечностей.

Материал и методы: в ходе клинико-экономического анализа была применена модель Маркова. Анализ проводился с позиций системы здравоохранения Российской Федерации. Горизонт анализа соответствовал средней длительности лечения 24 нед. (около 6 мес.).

Результаты исследования: моделирование показало, что затраты на перевязочный материал для одного больного в группе, использовавшего суперабсорбирующие повязки (100,6 тыс. руб.), на 192,2 тыс. руб. меньше, чем при стандартной терапии (292,7 тыс. руб.). При этом суммарные затраты на одного больного при использовании суперабсорбирующих повязок (319 тыс. руб.) на 195,8 тыс. руб. меньше, чем при использовании стандартной терапии (514,8 тыс. руб.). В пересчете на прогнозируемую численность больных (307,4 тыс. человек) применение суперабсорбирующих повязок вместо стандартной терапии приведет к снижению затрат на 60,2 млрд руб.

Заключение: исходя из данных, полученных в ходе исследования, применение суперабсорбирующих повязок Zetuvit Plus Silicone / Zetuvit Plus Silicone Border при лечении умеренно и выражено экссудирующих хронических незаживающих ран/язв нижних конечностей связано с более низкими затратами как на перевязочные материалы, так и на медицинскую помощь, что ведет к экономии бюджетных средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронические незаживающие раны, венозные трофические язвы, суперабсорбирующая повязка Zetuvit Plus Silicone, Zetuvit Plus Silicone Border, анализ затрат, анализ влияния на бюджет, модель Маркова.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Журавлева М.В., Кокушкин К.А., Лучинина Е.В., Крысанова В.С., Лучинин Е.А., Петриков А.С., Лесовик В.С. Оптимизация лечения хронических экссудирующих ран и язв нижних конечностей: экономическое и клиническое обоснование новых подходов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(4):195–200. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-2.

Treatment optimization of chronic non-healing wounds and ulcers of the lower extremities: economic and clinical justification of new techniques

M.V. Zhuravleva^{1,2}, K.A. Kokushkin³, E.V. Luchinina⁴, V.S. Krysanova⁵, E.A. Luchinin⁴, A.S. Petrikov⁶, V.S. Lesovik⁷

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³Research and Practical Center for Clinical and Economic Analysis, Ministry of Health of the Moscow Region, Krasnogorsk, Russian Federation

⁴V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

⁵BIOTECH University, Moscow, Russian Federation

⁶Siberian Institute of Human Reproduction and Genetics LLC, Barnaul, Russian Federation

⁷Clinical Hospital No. 85 of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: the Global Burden of Disease (GBD) study has shown a significant increase in the prevalence of cutaneous and subcutaneous tissue diseases. Despite the high prevalence of non-healing wounds, there are very few economic estimates of specific treatment methods, which makes this issue very relevant.

Aim: to conduct a clinical and economic analysis concerning the Zetuvit Plus Silicone / Zetuvit Plus Silicone Border superabsorbent dressing for the treatment of moderately and severely chronic non-healing wounds and ulcers of the lower extremities versus standard therapy with other dressings. The target group consisted of patients with moderately and severely chronic non-healing wounds and ulcers of the lower extremities.

Patients and Methods: the Markov model was applied during the clinical and economic analysis, conducted with regard to the Russian healthcare system. The horizon analysis corresponded to the mean treatment duration of 24 weeks (about 6 months).

Results: simulation showed that the dressing cost for one patient in the group who used superabsorbent dressing (100.6 thousand rubles) was 192.2 thousand rubles less than with standard therapy (292.7 thousand rubles). At the same time, the total cost per patient when using superabsorbent dressing (319 thousand rubles) was 195.8 thousand rubles less than with standard therapy (514.8 thousand rubles). In terms of the projected number of patients (307.4 thousand people), the use of superabsorbent dressing instead of standard therapy will lead to a cost reduction of 60.2 billion rubles.

Conclusion: based on the data obtained during the study, the use of Zetuvit Plus Silicone / Zetuvit Plus Silicone Border superabsorbent dressing in the treatment of moderately and severely chronic non-healing wounds and ulcers of the lower extremities is associated with lower costs for both dressing and medical care, which leads to budget savings.

KEYWORDS: chronic non-healing wounds, venous trophic ulcers, Zetuvit Plus Silicone Border, Zetuvit Plus Silicone superabsorbent dressing, cost analysis, budget impact analysis, Markov model.

FOR CITATION: Zhuravleva M.V., Kokushkin K.A., Luchinina E.V., Krysanova V.S., Luchinin E.A., Petrikov A.S., Lesovik V.S. Treatment optimization of chronic non-healing wounds and ulcers of the lower extremities: economic and clinical justification of new techniques. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(4):195–200 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-2.

ВВЕДЕНИЕ

Исследование глобального бремени болезней показало значительное увеличение распространенности заболеваний кожи и подкожной клетчатки [1]. По данным метаанализа, глобальная распространенность трудноизлечимых ран смешанной этиологии составляет 2,21 случая на 1000 населения, а трудноизлечимых язв нижних конечностей — 1,51 на 1000 населения в год [2]. Это является большой проблемой для системы здравоохранения и влечет за собой значительное увеличение социальных и экономических нагрузок.

Большинство трудноизлечимых ран являются следствием системных заболеваний и/или снижения иммунитета [3, 4]. Патофизиологические механизмы возникновения ран и замедления процесса заживления хорошо известны и описаны [5, 6]. Важное значение здесь имеет баланс влажности: раневое ложе должно быть физиологически влажным, т. е. не слишком сухим, но и не слишком влажным. В качестве важного аспекта комплексного лечения ран с повышенным количеством экссудата рекомендуется использование абсорбирующих повязок, которые подсушивают рану и способствуют ее заживлению на фоне меньшего количества перевязок. Из этих повязок выделяются полиакрилатные суперабсорбирующие полимерные повязки, которые рекомендованы в качестве повязок первого выбора для лечения ран с умеренной и выраженной экссудацией. Также для этих целей применяются повязки на основе альгинатов, губчатые повязки и др. [7, 8].

Несмотря на высокую распространенность и значительные экономические затраты на лечение трудноизлечимых ран и большое количество различных видов повязок, экономических оценок специфических методов лечения ран очень мало. Поэтому проведение анализа затрат и влияния на бюджет суперабсорбирующих повязок в лечении длительно не заживающих ран/язв является актуальным.

Цель исследования: проведение клинико-экономического анализа применения суперабсорбирующих повязок Zetuvit Plus Silicone / Zetuvit Plus Silicone Border для лечения умеренно и выражено экссудующих хронических незаживающих ран/язв нижних конечностей по сравнению со стандартной терапией другими повязками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе исследования было проведено моделирование. Для этого была выбрана модель Маркова (см. рисунок), что обусловлено особенностями течения заболевания — множеством различных состояний, разнонаправленным переходом между состояниями, необходимостью учета времени нахождения в каждом из состояний.

В соответствии с клинической картиной в модель включали пациентов в состоянии «незаживающая рана статичная» (НРЗ) и затем перемещались между стадиями [9, 10].

Анализ проводился с позиций системы здравоохранения Российской Федерации. Горизонт анализа соответствовал средней длительности лечения — 24 нед. (около 6 мес.). Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют провести экстраполяцию на любой срок более 6 мес. Длительность цикла наблюдения составила 2 нед. — время, за которое происходили клинические изменения в состоянии раны.

Так как горизонт исследования составил менее года, то результаты не дисконтировались, что соответствует действующим рекомендациям по проведению таких анализов.

В качестве целевой группы выступили больные с умеренно и выражено экссудующими хроническими незаживающими ранами/язвами нижних конечностей. Характеристики пациентов полностью соответствовали таковым в клинических исследованиях L. Atkin et al. [9] и S. Barrett et al. [11] (табл. 1). В качестве схемы сравнения выбрали стандартную терапию, при которой использовались различные типы повязок.

В 2023 г. при численности населения РФ 146,4 млн человек и распространенности исследуемой патологии 2,1 случая на 1000 населения в год расчетное число больных с рассматриваемой клинической ситуацией составило 307 440 человек (табл. 2).

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Эффективность заживления ран/язв на фоне лечения существенно влияет на итоговые затраты, поэтому при моделировании затрат учитывали различия в эффективности рассматриваемых терапевтических альтернатив.

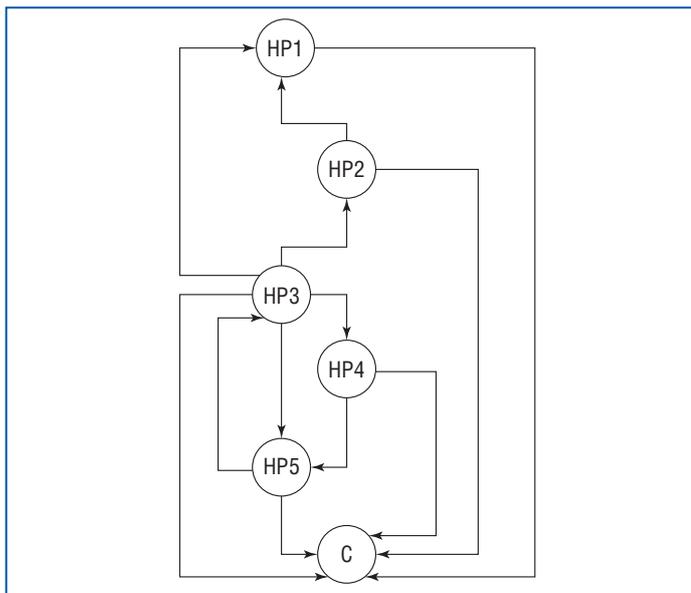


Рисунок. Модель Маркова, отражающая основные состояния и переход больных из одного состояния в другое.

Здесь и далее: HP1 — заживление (эпителизация раны), HP2 — незаживающая рана с положительной динамикой (рана с тенденцией к заживлению), HP3 — незаживающая рана статичная (рана без тенденции к заживлению или с тенденцией к ухудшению), HP4 — незаживающая рана с отрицательной динамикой (рана с признаками ухудшения, отрицательная динамика), HP5 — незаживающая тяжелая рана с осложнениями (рана инфицирована или есть иные признаки ухудшения, требующие госпитализации), C — смерть по любой причине

Figure. The Markov model, reflecting the basic conditions and the transition of patients from one condition to another.

From this point onward: HP1 — healing (wound re-epithelialization), HP2 — non-healing wound with positive dynamics (wound with tendency to healing), HP3 — non-healing static wound (wound with no tendency to heal or worsen), HP4 — non-healing wound with negative dynamics (wound with signs of deterioration, negative trend), HP5 — non-healing severe wound with complications (wound is infected or there are other signs of deterioration that require hospitalization or surgery), C — all-cause death

Для оценки эффективности использовалась ранее опубликованная модель (субмодель прогнозирования риска), разработанная для количественной оценки риска того, что рана не заживет через 6 мес. При этом было проведено прогнозирование на основании модели с двумя переменными (длительность существования раны (мес.) и размер раны (мм²). Данная модель оказалась достаточно точной, а увеличение количества переменных не приводило к существенному и клинически значимому повышению достоверности результатов [13, 10].

Длительность существования раны/язвы у пациентов до начала лечения была одинаковой в основной группе и группе сравнения. Данные о состоянии ран соответствовали данным, полученным в клинических исследованиях L. Atkin et al. [9] и S. Barrett et al. [11].

Первая оценка результатов лечения суперабсорбирующими повязками проводилась через 2 нед. (начальное состояние и изменение по истечении 2 нед.), что соответствовало данным клинических исследований (см. табл. 1) [9, 11].

Вероятность перехода между состояниями в модели Маркова (кроме HP3→HP2) была взята из опублико-

Таблица 1. Характеристики пациентов в клинических исследованиях суперабсорбирующих повязок [9, 11]

Table 1. Characteristics of patients in clinical studies of superabsorbent dressing [9, 11]

Параметр Parameter	Среднее Mean	95% ДИ нижней границы CI lower bound	95% ДИ верхней границы CI upper bound
Возраст, годы / Age, years	72,79	69,88	75,69
Длительность лечения ран, мес. / Wound treatment duration, months	15,09	4,5	16,3
Размер раны первоначальный, мм ² / Baseline wound size, mm ²	5765	1459	5208
Размер раны после 2 нед., мм ² / Wound size after 2 weeks, mm ²	3578	1296	5069

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

Note. CI — confidence interval.

Таблица 2. Численность целевой популяции

Table 2. Target population size

Переменная Variable	Значение Value	Источник Source
Численность населения Population size	146 450 000	См. сноску 1 See footnote 1
Частота встречаемости Incidence	0,0021	[12]
Число пациентов Number of patients	307 440	Рассчитано авторами Calculated by the authors

ванной литературы (табл. 3) [14–17]². Учитывалось и то, что раны в обеих сравниваемых группах никак не влияли на выживаемость, которая была одинаковой.

Исходя из характеристик пациентов и в зависимости от того, какая терапия была применена, пациенты переходили от HP3 к HP2 (от «статичной раны» к «ране с прогрессирующим заживлением») с разной скоростью. Разница во времени перехода является основным фактором, определяющим итоговую разницу в скорости заживления.

Анализ затрат

В рамках данного исследования учитывались прямые медицинские затраты, включающие стоимость повязки, и затраты на другую медицинскую помощь. При этом на время нахождения пациента в состоянии HP1 из затрат исключалась стоимость повязки. Средняя стоимость одной повязки по типам была получена из открытых источников онлайн-площадок в РФ (табл. 4), а количество смен повязок по типам повязок взято из данных M. Panca et al. [16].

Затраты на медицинскую помощь рассчитывались на основании Программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи в 2023 г.³ (табл. 5). Оказание медицинской помощи осуществлялось в зависимости от состояния больного следующим образом:

¹ Федеральная служба государственной статистики. (Электронный ресурс.) URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/220709> (дата обращения: 01.03.2023).

² Возрастные коэффициенты смертности. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/30974#> (дата обращения: 01.03.2024).

³ Постановление Правительства РФ от 29.12.2022 № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов». (Электронный ресурс.) URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_436688/d3d22ba7bb85c58fca4ba9b30c8cb358505bf86/ (дата обращения: 01.03.2024).

Таблица 3. Вероятность перехода между основными состояниями в модели Маркова

Table 3. Probabilities of transition between basic states in the Markov model

Вероятность перехода в зависимости от состояния раны/язвы Probability of transition depending on the wound or ulcer condition	Базовый сценарий Basic picture	Источник Source
Из стадии HP2 в стадию HP1 / From HP2 to HP1	0,025	[15]
Из стадии HP3 в стадию HP1 / From HP3 to HP1	0,0188	[16]
Из стадии HP3 в стадию HP4 / From HP3 to HP4	0,0188	[17]
Из стадии HP3 в стадию HP5 / From HP3 to HP5	0,017	[16]
Из стадии HP4 в стадию HP5 / From HP4 to HP5	0,004	[18]
Из стадии HP5 в стадию HP3 / From HP5 to HP3	0,8	[16]
Из любой стадии в смерть / From any stage to death	0,001	[19]

- ♦ HP1: амбулаторное посещение;
- ♦ HP2: амбулаторное обращение, т. е. требуется посещение и/или хирургическое вмешательство (аналогично V.M. Veličković et al. [10]);
- ♦ HP3:
 - амбулаторное обращение, т. е. требуется посещение и/или хирургическое вмешательство;
 - медицинская помощь в дневном стационаре;
- ♦ HP4: медицинская помощь в дневном стационаре;
- ♦ HP5: медицинская помощь в круглосуточном стационаре.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Моделирование показало, что затраты на перевязочный материал для одного больного, использовавшего суперабсорбирующие повязки (100,6 тыс. руб.), на 192,2 тыс. руб. меньше, чем при стандартной терапии (292,7 тыс. руб.) (табл. 6). Также было установлено, что за счет увеличения скорости заживления раны/язвы возможна экономия бюджетных средств на оказание медицинской помощи одному больному в размере 3,6 тыс. руб. При этом суммарные затраты на одного больного при использовании суперабсорбирующих повязок (319,0 тыс. руб.) на 195,8 тыс. руб. меньше, чем при использовании стандартной терапии (514,8 тыс. руб.).

В пересчете на прогнозируемую численность больных (307,4 тыс.) применение суперабсорбирующих повязок вместо стандартной терапии приведет к снижению затрат на 60,2 млрд руб. (см. табл. 6).

Анализ чувствительности к изменению переменных (цена и стоимость медицинской помощи) показал, что результаты наиболее чувствительны к изменению цен на повязки, включенные в стандартную терапию (антимикробные повязки и губчатые повязки) и Zetuvit Plus Silicone / Zetuvit Plus Silicone Border (табл. 7).

Являясь следствием системных заболеваний или снижения иммунитета, большинство трудноизлечимых ран плохо поддаются процессу заживления. Ведущую роль в этом процессе играет баланс влажности. В случае язв нижних конечностей, вызванных венозной недостаточностью, уровень экссудации может быть очень высо-

Таблица 4. Цены на повязки

Table 4. Prices for dressing

Продукт (тип повязки) Product (dressing type)	Средняя цена за 1 см², руб. Mean price per 1 cm², rub.	Источник Source
Zetuvit Plus Silicone Zetuvit Plus Silicone Border	3,21	Прайс-листы дистрибьюторов, Интернет Distributor price lists, Internet
Стандартная терапия: Standard therapy:	7,19	
другие суперабсорбирующие повязки other superabsorbent dressings	0,85	
антимикробные повязки antimicrobial dressings	13,10	
губчатые повязки foam dressings	7,71	
альгинатные повязки alginate dressings	5,37	
другие повязки other dressings	8,77	

Таблица 5. Стоимость лечения больных в зависимости от выделенного в модели состояния

Table 5. Cost of treating patients depending on the highlighted condition in the model

Состояние в модели Маркова / Markov state model	Стоимость лечения, руб. Treatment cost, rub.	Источник Source
HP1	355	Рассчитано авторами Calculated by the authors
HP2	1727	
HP3	9931	
HP4	18 135	
HP5	58 387	
Смерть / Death	0	

ким, что может привести к мацерации и повреждению кожи окolorаневой области, а также к увеличению размера раны и усилению болевого синдрома. Для оптимального лечения умеренно и выражено экссудующих ран рекомендуется использование абсорбирующих повязок, которые способны адекватно удерживать экссудат и обеспечивать непрерывное заживление ран на фоне меньшего количества смен повязок. Для этих целей применяют повязки на основе альгинатов, губчатые повязки и др., которые значительно уступают в эффективности суперабсорбирующим повязкам. Применение полиакрилатных суперабсорбирующих полимерных повязок рекомендуется в качестве первой линии лечения ран с умеренной и выраженной экссудацией. Суперабсорбент — это специфический тип материала для повязок с высокой, сохраняемой даже под давлением способностью впитывать и удерживать жидкость. Кроме того, он дополнительно обеспечивает амортизацию и высокую скорость впитывания экссудата.

Выводы

С целью выявления экономической эффективности полиакрилатных суперабсорбирующих полимерных повязок было проведено клинко-экономическое исследование,

Таблица 6. Результаты анализа затрат

Table 6. Cost analysis results

Затраты Costs	Все пациенты, млн руб. All patients, million rub.			В пересчете на одного больного, руб. In terms of one patient, rub.		
	Zetuvit Plus Silicone Zetuvit Plus Silicone Border	Терапия сравне- ния / Reference therapy	Δ	Zetuvit Plus Silicone / Zetuvit Plus Silicone Border	Терапия сравне- ния / Reference therapy	Δ
Затраты на повязки / Costs of dressing	30 919	89 997	-59 077	100 569	292 729	-192 160
Затраты на медицинскую помощь Costs of medical care	67 150	68 264	-1113	218 418	222 039	-3621
HP1	479	476	3	1557	1548	8
HP2	1350	1176	174	4392	3826	565
HP3	39 321	40 217	-896	127 898	130 812	-2914
HP4	20 541	20 826	-285	66 813	67 741	-928
HP5	5460	5569	-109	17759	18113	-354
Суммарные затраты / Total costs	98 070	158 261	-60 191	318 988	514 769	-195 781

Таблица 7. Результаты анализа чувствительности

Table 7. Sensitivity analysis results

Переменная Variable	Разница в прямых медицинских затратах, млрд руб. / % Difference in direct medical costs, billion rub. / %				
	-10%	0%	10%	-10%	10%
Цена Zetuvit Plus Silicone / Zetuvit Plus Silicone Border / Price of Zetuvit Plus Silicone / Zetuvit Plus Silicone Border	-61,28	-60,19	-59,10	1,81%	-1,81%
Цена других суперабсорбирующих повязок / Price of other superabsorbent dressings	-59,87	-60,19	-60,51	-0,54%	0,54%
Цена антимикробных повязок / Price of antimicrobial dressings	-56,09	-60,19	-64,29	-6,81%	6,81%
Цена губчатых повязок / Price of foam dressings	-57,97	-60,19	-62,41	-3,69%	3,69%
Цена альгинатных повязок / Price of alginate dressings	-60,19	-60,19	-60,19	0,00%	0,00%
Цена других повязок / Price of other dressings	-57,83	-60,19	-62,55	-3,92%	3,92%
Цена стандартной практики (средняя) / Price of a standard practice (mean)	-43,09	-60,19	-79,09	-28,41%	31,40%
Стоимость лечения при состоянии HP1 / Treatment cost in HP1 condition	-60,19	-60,19	-60,19	0,00%	0,00%
Стоимость лечения при состоянии HP2 / Treatment cost in HP2 condition	-60,21	-60,19	-60,17	0,03%	-0,03%
Стоимость лечения при состоянии HP3 / Treatment cost in HP3 condition	-60,10	-60,19	-60,28	-0,15%	0,15%
Стоимость лечения при состоянии HP4 / Treatment cost in HP4 condition	-60,16	-60,19	-60,22	-0,05%	0,05%
Стоимость лечения при состоянии HP5 / Treatment cost in HP5 condition	-60,18	-60,19	-60,20	-0,02%	0,02%
Стоимость лечения при состоянии «смерть» / Treatment cost in "death" condition	-60,19	-60,19	-60,19	0,00%	0,00%

в котором было показано, что применение суперабсорбирующих повязок Zetuvit Plus Silicone / Zetuvit Plus Silicone Border при лечении умеренно и выраженно экссудирующих хронических длительно не заживающих ран/язв нижних конечностей на протяжении 6 мес. связано с более низкими затратами как на перевязочные материалы, так и на медицинскую помощь, что ведет к экономии бюджетных средств (снижение затрат на 195,8 тыс. руб. на одного больного). В пересчете на прогнозируемую численность больных (307,4 тыс.) в РФ применение суперабсорбирующей повязки вместо стандартной терапии теоретически может привести к снижению затрат на 60,2 млрд руб., что следует принимать во внимание при выборе стратегии терапии и планировании бюджета на лечение пациентов с хроническими экссудирующими незаживающими ранами/язвами нижних конечностей. ▲

Литература / References

- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- Martinengo L., Olsson M., Bajpai R. et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol*. 2019;29:8–15. DOI: 10.1016/j.annepidem.2018.10.005.
- Evidence-based (S3) guidelines for diagnostics and treatment of venous leg ulcers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(11):1843–1875. DOI: 10.1111/jdv.13848.
- Franks P.J., Barker J., Collier M. et al. Management of patients with venous leg ulcers: challenges and current best practice. *J Wound Care*. 2016;25 Suppl 6:S1–S67. DOI: 10.12968/jowc.2016.25.Sup6.S1.
- Demidova-Rice T.N., Hamblin M.R., Herman I.M. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part I: normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care. *Adv Skin Wound Care*. 2012;25(7):304–314. DOI: 10.1097/01.ASW.0000416006.55218.d0.
- Martin P., Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):370–378. DOI: 10.1111/bjd.13954.

7. Wiegand C., Hipler U.C., Elsner P., Tittelbach J. Clinical efficacy of dressings for treatment of heavily exuding chronic wounds. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2015;2:101–111. DOI: 10.2147/CWCMR.S60315.
8. Harding K., Carville K., Chadwick P. et al. WUWHS Consensus Document: Wound Exudate, effective assessment and management. London: Wounds International; 2019.
9. Atkin L., Barrett S., Chadwick P. et al. Evaluation of a superabsorbent wound dressing, patient and clinician perspective: a case series. *J Wound Care*. 2020;29(3):174–182. DOI: 10.12968/jowc.2020.29.3.174.
10. Veličković V.M., Torra i Bou J.E., Cegri F., Llatas F.P. Management of Moderate-to-highly Exuding Leg Ulcers with Superabsorbent Wound Dressings versus Foams Dressings in Spanish Settings: An Early-stage Cost-effectiveness and Budget-impact Analyses. medRxiv. 2023.05.19.23290229. DOI: 10.1101/2023.05.19.23290229.
11. Barrett S., Rippon M., Rogers A.A. Treatment of 52 patients with a self-adhesive siliconised superabsorbent dressing: a multicentre observational study. *J Wound Care*. 2020;29(6):340–349. DOI: 10.12968/jowc.2020.29.6.340.
12. Docking R., Boateng J., Catanzano O., Schofield P. A Preliminary Study of Pain Relieving Dressings for Older Adults With Chronic Leg Ulcers From the Provider's Perspective: A Qualitative Study. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2018;32(2-3):71–81. DOI: 10.1080/15360288.2018.1527801.
13. Margolis D.J., Allen-Taylor L., Hoffstad O., Berlin J.A. The accuracy of venous leg ulcer prognostic models in a wound care system. *Wound Repair Regen*. 2004;12(2):163–168. DOI: 10.1111/j.1067-1927.2004.012207.x.
14. Gueltzow M., Khalilpour P., Kolbe K., Zoellner Y. Budget impact of antimicrobial wound dressings in the treatment of venous leg ulcers in the German outpatient care sector: a budget impact analysis. *J Mark Access Health Policy*. 2018;6(1):1527654. DOI: 10.1080/20016689.2018.1527654.
15. Guest J.F., Ruiz F.J., Mihai A., Lehman A. Cost effectiveness of using carboxymethylcellulose dressing compared with gauze in the management of exuding venous leg ulcers in Germany and the USA. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(1):81–92. DOI: 10.1185/030079904x15219.
16. Panca M., Cutting K., Guest J.F. Clinical and cost-effectiveness of absorbent dressings in the treatment of highly exuding VLU. *J Wound Care*. 2013;22(3):109–110, 112–118. DOI: 10.12968/jowc.2013.22.3.109.
17. Hartmann M., Schulz D., Gundermann C., Norgauer J. Economic aspects of standardization of modern wound care. *Hautarzt*. 2007;58(11):970–974 (in German.). DOI: 10.1007/s00105-007-1370-5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Журавлева Марина Владимировна — д.м.н., профессор, зам. начальника научного отдела клинической фармакологии ИИР ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; 127051, Россия, г. Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-9198-8661.

Кокушкин Константин Александрович — научный руководитель ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО»; 143403, Россия, г. Красногорск, ул. Карбышева, д. 4; ORCID iD 0000-0002-6758-2389.

Лучинина Елена Валентиновна — к.м.н., доцент кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, начальник отдела контроля за обращением лекарственных средств и медицинских изделий клинического центра ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ORCID iD 0000-0002-3120-8491.

Крысанова Вера Сергеевна — преподаватель кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации МИНО ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ»; 125080, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 11; ORCID iD 0000-0002-0547-2088.

Лучинин Евгений Алексеевич — преподаватель кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ORCID iD 0000-0001-6304-4594.

Петриков Алексей Сергеевич — д.м.н., доцент, член исполнительного совета Ассоциации флебологов России, врач сердечно-сосудистый хирург ООО «Сибирский институт репродукции и генетики человека»; 656066, Россия, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 123, пом. Н6; ORCID iD 0000-0002-6501-3289.

Лесовик Василина Сергеевна — к.м.н., заместитель главного врача по хирургии ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России; 115409, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 16; ORCID iD 0000-0002-3995-8297.

Контактная информация: Журавлева Марина Владимировна, e-mail: mvzhuravlrv@mail.ru.

Источник финансирования: статья подготовлена при поддержке ООО «ПАУЛЬ ХАРТМАНН».

Статья поступила 15.03.2024.

Поступила после рецензирования 09.04.2024.

Принята в печать 03.05.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Marina V. Zhuravleva — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Head of the Research Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, build. 2, Petrovsky Blvd, 127051, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9198-8661.

Konstantin A. Kokushkin — Academic Advisor of Research and Practical Center for Clinical and Economic Analysis, Ministry of Health of the Moscow Region; 4, Karbysheva str., Krasnogorsk, 143403, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6758-2389.

Elena V. Luchinina — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Head of the Department of Drug and Medical Devices Supervisory of the Clinical Center, V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3120-8491.

Vera S. Krysanova — Professor at the Department of Therapy with a course of Pharmacology and Pharmacy, BIOTECH University; 11, Volokolamskoye Highway, Moscow, 125080, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0547-2088.

Evgeny A. Luchinin — Professor at the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6304-4594.

Alexey S. Petrikov — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, member of the Executive Council of the Russian Phlebological Association, cardiovascular surgeon, Siberian Institute of Human Reproduction and Genetics LLC; 123, room H6, Malakhova str., Barnaul, 656066, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6501-3289.

Vasilina S. Lesovik — C. Sc. (Med.), Deputy Chief Medical Officer of Surgery, Clinical Hospital No. 85 of the Federal Medical Biological Agency; 16, Moskvorechye str., Moscow, 115409, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3995-8297.

Contact information: Marina V. Zhuravleva, e-mail: mvzhuravlrv@mail.ru.

Financial Disclosure: the publication was supported of PAUL HARTMANN LLC.

Received 15.03.2024.

Revised 09.04.2024.

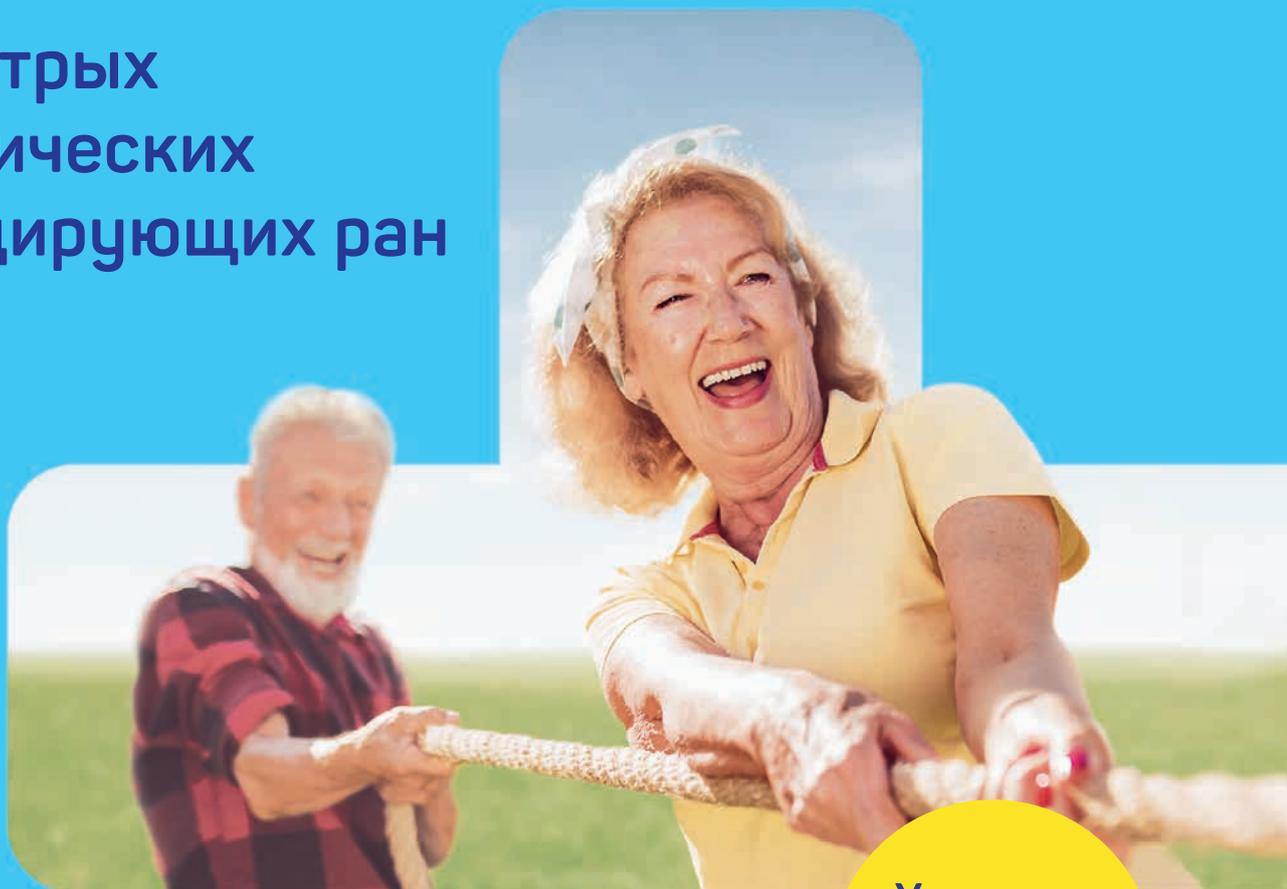
Accepted 03.05.2024.

HARTMANN



Zetuvit® Plus Silicone Border*

Для острых
и хронических
экссудирующих ран



Улучшает
качество
жизни
пациентов^[1]

- + Эффективная
- + Удобная
- + Помогает



*Цетувит Плюс Силикон Бордер — повязка суперабсорбирующая с контактным слоем из силикона, самоклеящаяся, стерильная.

[1] Всемирный союз обществ по лечению ран (WUWHS), 2019.

Консенсусный документ. Раневой экссудат: эффективная оценка и лечение. Реклама.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-3

Применение аллогенного диспергированного биоматериала для профилактики рубцовых осложнений при реплантации конечностей (экспериментальное исследование)

С.А. Муслимов¹, Р.К. Ибрагимов^{1,2}, А.И. Лебедева¹¹ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация²ООО «Мастерская красоты +», Уфа, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: в ходе экспериментальной работы выявить характер рубцовых изменений после реплантации конечности и изучить возможность предупреждения фиброза с помощью аллогенного биоматериала.

Материал и методы: эксперимент проведен на 48 крысах-самцах (по 24 в контрольной и опытной группах). Операция заключалась в круговом разрезе мягких тканей в средней трети бедра с последующим микрохирургическим сшиванием сосудов, нервов, мышц и кожи. В опытной группе на раневые поверхности перед сшиванием наносили аллогенный диспергированный биоматериал (АДБ), представляющий собой стерильный порошок, приготовленный из децеллюляризированной соединительной ткани. Животных выводили из опыта через 7, 14, 30 и 90 сут после операции. Образцы тканей из зоны операции подвергали гистологическому и иммуногистохимическому исследованию: оценивали экспрессию трансформирующего фактора роста (TGF- β 1), фактора некроза опухоли (TNF- α), антигена главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR), маркера миосателлитоцитов (MyoD).

Результаты исследования: в контрольной группе через 90 сут после операции вокруг сосудов и нервов обнаруживались фиброзные муфты, а также очаги фиброза между сшитыми мышцами, т. е. складывалась типичная картина асептического воспаления. Указанный процесс сопровождался высокой экспрессией TGF- β 1 и HLA-DR при низкой экспрессии TNF- α . В опытной группе частицы АДБ подвергались биодеградации макрофагами и резорбции. Вокруг сшитых сосудов и нервов фиброзные оболочки состояли из более тонких, чем в группе контроля, пучков коллагеновых волокон. В местах сшивания мышц рубцовые изменения не определялись. В более поздние сроки (через 30 и 90 сут) сосуды и нервы были окружены тонкими пучками коллагеновых волокон. Экспрессия TNF- α значительно превосходила таковую в контрольной группе, тогда как экспрессия TGF- β 1 и HLA-DR оставалась на низком уровне. Со временем (через 90 сут) происходило заживление дефекта и обнаруживалось снижение экспрессии указанных цитокинов в обеих группах. У животных опытной группы начиная с 14 сут эксперимента выявлялись MyoD⁺-миосателлитоциты, что указывало на регенерацию мышечных волокон. У животных контрольной группы в течение эксперимента MyoD⁺-клетки не выявлялись.

Заключение: проведенное экспериментальное исследование показало, что при реплантации конечности возникает асептическое воспаление, в пролиферативной фазе которого формируются фиброзные муфты вокруг воссоединенных сосудов и нервов, а также очаговый фиброз между фрагментами сшитых мышц, с высокой экспрессией TGF- β 1 и HLA-DR. Использование АДБ позволяет изменить течение раневого процесса за счет активации макрофагов провоспалительного фенотипа, что проявляется значительно более высокой экспрессией TNF- α , коррелирующей с низкой экспрессией TGF- β 1 и HLA-DR. В этих условиях происходит ингибирование фиброза вокруг сосудов и нервов и регенерация поврежденных мышечных волокон. Таким образом, применение АДБ при реплантации конечности способствует предупреждению фиброза вокруг сосудов и нервов и стимулирует прогениторные мышечные клетки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: реплантация, воспаление, фиброз, аллогенный биоматериал, макрофаги, TGF- β 1, TNF- α , HLA-DR, миосателлитоциты, MyoD.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Муслимов С.А., Ибрагимов Р.К., Лебедева А.И. Применение аллогенного диспергированного биоматериала для профилактики рубцовых осложнений при реплантации конечностей (экспериментальное исследование). РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(4):201–207. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-3.

Dispersed allogeneic biomaterials for the prevention of cicatricial complications during limb replantation (research study)

S.A. Muslimov¹, R.K. Ibragimov^{1,2}, A.I. Lebedeva¹¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation²"Masterskaya Krasoty +" LLC, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: during research study, to identify the nature of cicatricial changes after limb replantation and to study the possibility of preventing fibrosis using an allogeneic biomaterial.

Materials and Methods: the research was conducted on 48 male rats (24 each in the control and experimental groups). The operation consisted of a circular incision of soft tissues in the middle third thigh, followed by microvascular stitches of blood vessels, nerves, muscles and skin. In the experimental group, a dispersed allogeneic biomaterial (DAB), which is a sterile powder prepared from decellularized connective tissue, was applied to wound surfaces before stitching. The subjects were withdrawn from the study 7, 14, 30 and 90 days after surgery. Tissue samples from the surgical area were subjected to histology and immunohistochemistry: the expression of transforming growth factor (TGF- β 1), tumor necrosis factor (TNF- α), antigen of the main histocompatibility complex (HLA-DR), myosatellitocyte marker (MyoD) was evaluated.

Results: in the control group 90 days after surgery, fibroblastic sleeve was found around the vessels and nerves, as well as fibroblast foci between the stitched muscles, therefore, a typical picture of aseptic inflammation. This process was accompanied by high TGF- β 1 and HLA-DR expression with low TNF- α expression. In the experimental group, DAB particles were biodegraded by macrophages and resorption. Fibrous membranes around the stitched vessels and nerves consisted of collagen fibers thinner than in the control group. Cicatricial changes were not detected at the sites of muscle stitching. At a later date (30 and 90 days), the vessels and nerves were surrounded by thin collagen fibers. TNF- α expression significantly exceeded that in the control group, while the TGF- β 1 and HLA-DR expression remained at a low level. Given time (90 days), a defect cicatrization and a decrease in these cytokines expression were detected in both groups. Starting from the 14th day of the study, MyoD+myosatellitocytes were detected in the subjects of the experimental group, which indicated the muscle fiber regeneration. No MyoD+cells were detected in the subjects of the control group during the study.

Conclusion: conducted study showed that aseptic inflammation occurred during limb replantation, in the proliferative phase of which fibroblastic sleeve formed around stitched vessels and nerves, as well as fibroblast foci between fragments of stitched muscles, accompanied by high TGF- β 1 and HLA-DR expression. The DAB allows to change the wound process course due to the macrophages activation of the proinflammatory phenotype, which is manifested by a significantly higher TNF- α expression, correlating with low TGF- β 1 and HLA-DR expression. Under these conditions, vascular fibrosis is inhibited and damaged muscle fibers are regenerated. Thus, the DAB use in limb replantation helps to prevent vascular fibrosis and stimulate progenitor muscle cells.

KEYWORDS: replantation, inflammation, fibrosis, allogeneic biomaterial, macrophages, TGF- β 1, TNF- α , HLA-DR, myosatellitocytes, MyoD.
FOR CITATION: Muslimov S.A., Ibragimov R.K., Lebedeva A.I. Dispersed allogeneic biomaterials for the prevention of cicatricial complications during limb replantation (research study). *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(4):201–207 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-3.

ВВЕДЕНИЕ

Довольно распространенной медико-социальной проблемой в настоящее время является травматизм, частота которого растет в связи с широким использованием режущих инструментов в производственных процессах и в быту. Наиболее сложными для хирургического лечения являются случаи травматического отчленения конечностей, но с помощью операционного микроскопа и микрохирургического инструментария удается восстановить их анатомическую целостность. В большинстве случаев пациенты отмечают полную субъективную удовлетворенность результатом операции, однако при обследовании в отдаленные сроки после реплантации выявляется неполное функциональное восстановление [1, 2]. Одним из факторов, снижающих эффективность хирургического лечения при травмах с повреждением мышц, сосудов и нервов конечностей, считается рубцово-спаечный процесс, развитие которого вынуждает хирургов проводить повторные вмешательства [3, 4] и удлиняет период реабилитации [5]. Естественно полагать, что при реплантации конечностей со сшиванием сосудов, нервов и мышц развивающийся в той или иной степени фиброз должен влиять на результат операции, особенно проявляющийся в отдаленные сроки. Отсюда вытекает задача выяснения характера фиброзных изменений после реплантации, а также разработки методов их предупреждения. Описано применение в эксперименте коллагеновой мембраны и аутоветны для снижения фиброзных изменений при сшивании нерва, однако гистологический анализ не выявил существенного уменьшения экстраневральной или интраневральной рубцовой ткани [6]. Более эффективными для коррекции и предупреждения фиброза зарекомендовали себя аллогенные биоматериалы, которые применяются как стимуляторы регенерации при замещении различных дефектов [7, 8].

Цель исследования: в ходе экспериментальной работы выявить характер рубцовых изменений после реплантации конечности и изучить возможность предупреждения фиброза с помощью аллогенного биоматериала.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент проведен на 48 половозрелых крысах-самцах породы Вистар (по 24 животных в контрольной и опытной группах). Техника операции заключалась в круговом разрезе мягких тканей в средней трети бедра без повреждения бедренной кости с последующим микрохирургическим сшиванием сосудов, нервов, мышц и кожи. В опытной группе на раневые поверхности перед сшиванием наносили аллогенный диспергированный биоматериал (АДБ), представляющий собой стерильный порошок из измельченной соединительной ткани, предварительно прошедшей физико-химическую обработку с целью децеллюляризации (технология Аллоплант®¹ [9], разработанная во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России).

Эксперимент проводили с соблюдением правил работы с лабораторными грызунами и кроликами² согласно приказу Минздрава России³. Операции проводили под операционным микроскопом Takagi OM-10 (Takagi, Япония). Для исследования динамики морфологических изменений животных выводили из опыта через 7, 14, 30 и 90 сут после операции. Гистологические срезы окрашивали по Ван Гизону, а также гематоксилином и эозином. Исследование и микрофотосъемку препаратов осуществляли с помощью микроскопа Leica DM 2500 (Leica, Германия) с программным обеспечением захвата и анализа изображений. Для иммуногистохимического исследования применяли непрямую стрептавидин-биотиновую систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия) с использованием иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия). Применяли следующие антитела (АТ): АТ к трансформирующему фактору роста (TGF- β 1) в разведении 1:300, АТ к фактору некроза опухоли (TNF- α) в разведении 1:300, АТ к антигену главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR) в разведении 1:300, АТ к маркеру миосателлитоцитов (MyoD) в разведении 1:50 (Santa Cruz Biotechnology, США).

Специфичность реакции оценивали на срезах, окрашенных без первичных АТ. Подсчет клеток производили в 20 полях зрения каждого образца.

¹ Регистрационное удостоверение на медицинское изделие ФСП 2011/12012 ТУ 9398-001-04537642-2011 от 03.02.2015.

² ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами».

³ Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Для статистической обработки данных был использован пакет программ Statistica 10,0. Из-за особенностей исходных данных использовали непараметрические методы — ранговый дисперсионный анализ по Краскелу — Уоллису и критерий Манна — Уитни для сравнения результатов отдельных сроков наблюдения внутри одной серии опытов или между ними. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В контрольной группе в начальные сроки эксперимента (через 7 сут) в зоне операции отмечалась типичная картина альтерационной фазы асептического воспаления в виде инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами, макрофагами и фибробластами. Определялись признаки отека и плазматического пропитывания тканей. Через 14 сут от момента операции у животных появлялись морфологические признаки пролиферативной фазы воспаления: образование грануляционной ткани с выраженной инфильтрацией фибробластами и признаками интенсивного collageno-

неза. Новообразованные collagenовые волокна формировали пучки вокруг сшитых сосудов и нервов, а также между фрагментами поврежденных мышечных волокон. В более поздние сроки (через 30 сут) обнаруживалась тенденция к утолщению пучков collagenовых волокон вокруг сосудов и нервов. Также наблюдалось утолщение пучков collagenовых волокон, образующих перимизий и эндомизий. В структуре перимизия можно было видеть кровеносные сосуды, но в эндомизии они не обнаруживались. В конечный срок эксперимента (через 90 сут) наблюдались своеобразные фиброзные муфты вокруг сосудов и нервов, а также очаги фиброза между сшитыми мышцами. Признаки регенерации поврежденных мышечных волокон не обнаруживались в течение всего эксперимента, о чем свидетельствует отрицательный результат иммуногистохимического исследования по выявлению MyoD⁺-клеток. Динамика морфологических изменений в зоне операции у животных контрольной группы представлена на рисунке 1.

В опытной группе животных через 7 сут после операции наблюдались те же признаки начальной фазы асептического воспаления, что и в контрольной группе, но в клеточном

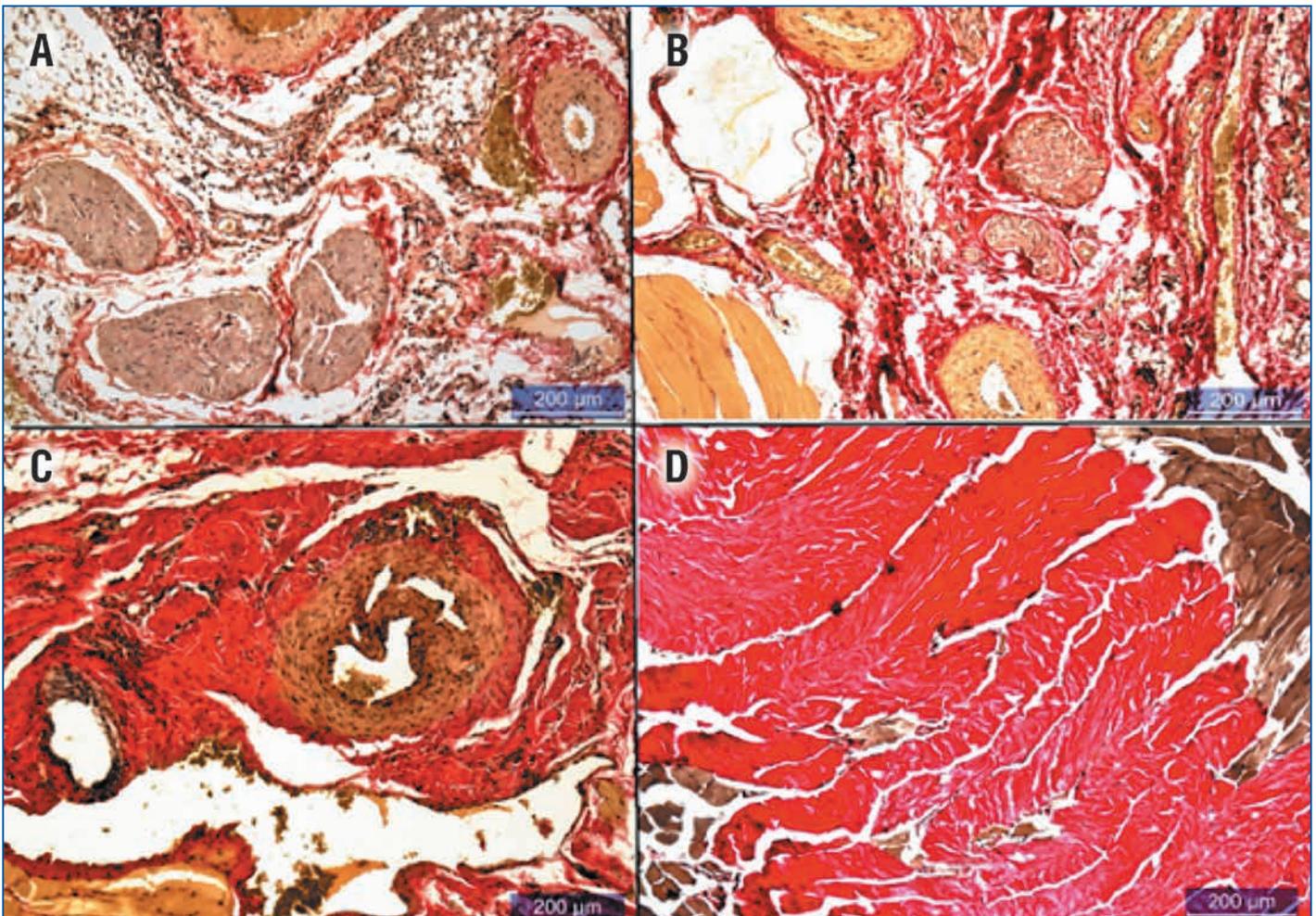


Рис. 1. Динамика морфологических изменений в зоне операции у животных контрольной группы. Окраска по Ван Гизону. А — образование грануляционной ткани, признаки collagenoгенеза вокруг сшитых сосудов и нервов через 14 сут с момента операции; В — утолщение пучков collagenовых волокон вокруг сосудов и нервов (через 30 сут); С — выраженный фиброз вокруг сосудов через 90 сут после реплантации, видна деформация просвета артерии; D — фиброзный рубец в месте сшивания мышц через 90 сут после реплантации

Fig. 1. Morphological changes in the surgical area in the control group subjects. Van Gieson's stain.

A. Granulation tissue presence, signs of collagenogenesis around the stitched vessels and nerves for 14 days after surgery. B. Collagen fibers thickening around blood vessels and nerves (30 days). C. Marked vascular fibrosis 90 days after replantation, visible luminal deformity. D. Fibrotic scar at the site of muscle suturing 90 days after replantation

инфильтрате можно было наблюдать относительное преобладание макрофагов, которые концентрировались вокруг частиц введенного биоматериала. Через 14 сут в зоне оперативного вмешательства частицы биоматериала уже не определялись, но макрофагальная инфильтрация сохранялась. Слабо выраженные фиброзные оболочки вокруг сшитых сосудов и нервов состояли из более тонких, чем в контрольной группе, пучков коллагеновых волокон. В местах сшивания мышц рубцовые изменения не определялись. Перимизий и эндомизий были хорошо васкуляризованы. В более поздние сроки (через 30 и 90 сут) васкуляризация сохранялась, а оболочки вокруг сосудов и нервов были представлены относительно тонкими, рыхло расположенными пучками коллагеновых волокон. Иммуногистохимическое окрашивание для выявления MyoD^+ -клеток (миосателлитциты) показало, что у животных опытной группы MyoD^+ -клетки начинали выявляться через 14 сут эксперимента, а через 30 сут их количество

увеличивалось. Миосателлитциты формировали тяжи прогениторных мышечных клеток, выстраивающихся конец-в-конец с последующим формированием миотуб, что свидетельствовало о регенерации мышечных волокон в месте повреждения (рис. 2).

Иммуногистохимическое исследование динамики экспрессии $\text{TGF-}\beta 1$ выявило, что наиболее значимые показатели (наличие/отсутствие) обнаруживались в период до 30 сут, который совпадает с фазой пролиферации. У животных контрольной группы количество клеток, экспрессирующих $\text{TGF-}\beta 1$, достоверно преобладало по сравнению с опытной группой. В начальные и конечные сроки внутри- и межгрупповые данные значимо не отличались (рис. 3).

При определении $\text{TNF-}\alpha$ выявлено, что в начальные сроки наблюдения экспрессия данного цитокина у животных опытной группы значимо превосходила таковую в контрольной группе. По мере прогрессирования

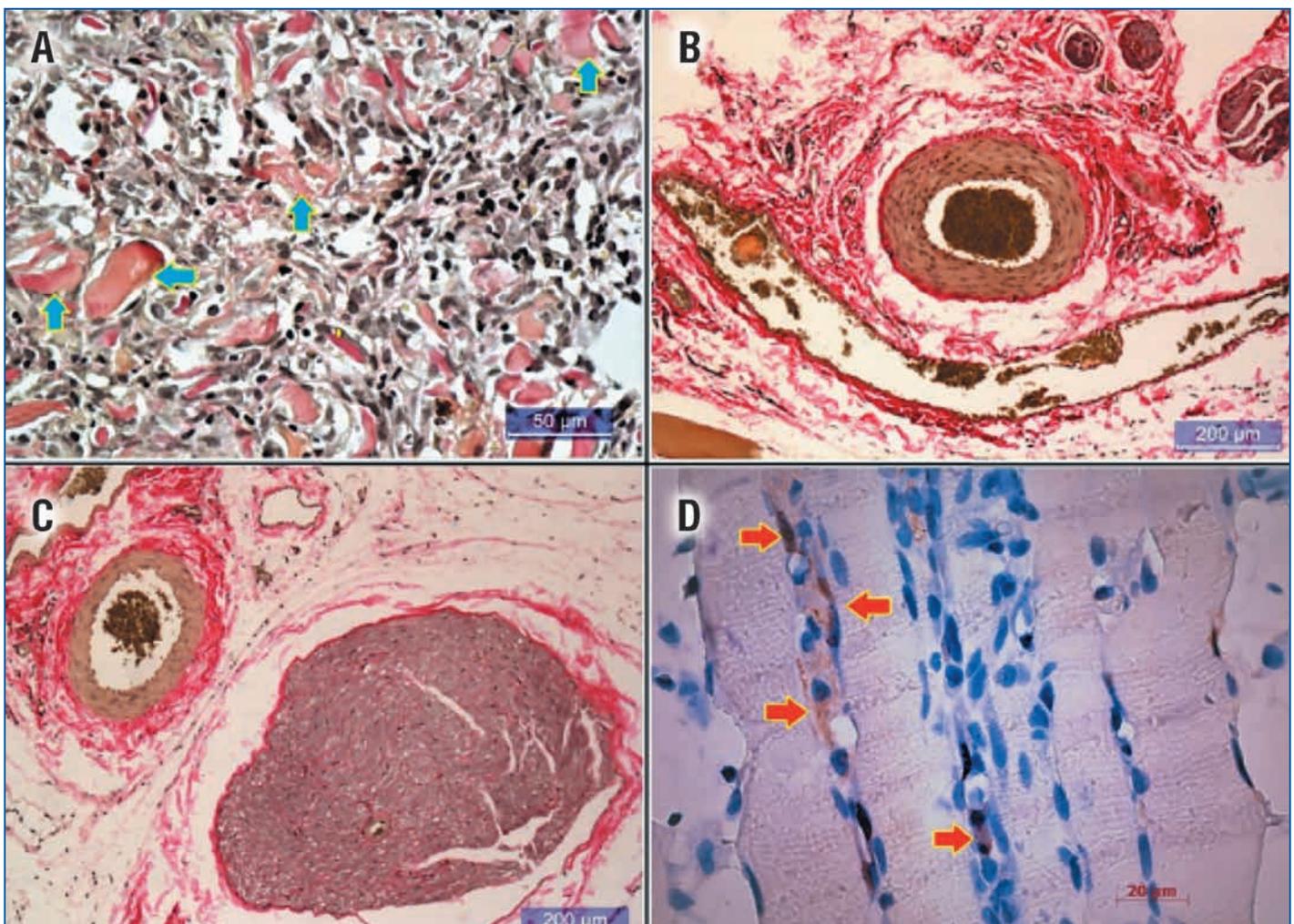


Рис. 2. Динамика морфологических изменений в зоне операции у животных опытной группы. Окраска по Ван Гизону. А — макрофагальная инфильтрация вокруг частиц АДБ (↑) через 7 сут эксперимента; В — рыхлая волокнистая соединительная ткань вокруг кровеносных сосудов и мелких нервов через 30 сут после реплантации; С — микроструктура артерии и нерва в зоне сшивания через 90 сут после реплантации. Адвентиция артерии и эпинеурий представлены относительно тонкими пучками коллагеновых волокон. Просвет артерии не деформирован; D — MyoD^+ -миосателлитциты (↑) в реактивной зоне через 30 сут (непрямой иммунопероксидазный метод выявления MyoD^+ с докраской гематоксилином)

Fig. 2. Morphological changes of the surgical area in the experimental group subjects. Van Gieson's stain. A. Macrophage infiltration around DAB particles (↑) on day 7 of the study. B. Loose fibrous connective tissue around blood vessels and small nerves 30 days after replantation. C. Artery and nerve microstructure in the stitching area for 90 days after replantation. The adventitia of the artery and epineurium are represented by relatively thin collagen fibers. Arterial lumen is not deformed. D. MyoD^+ -myosatellitocytes (↑) in the reactive zone after 30 days (an indirect immunoperoxidase method for detecting MyoD^+ with hematoxylin staining)

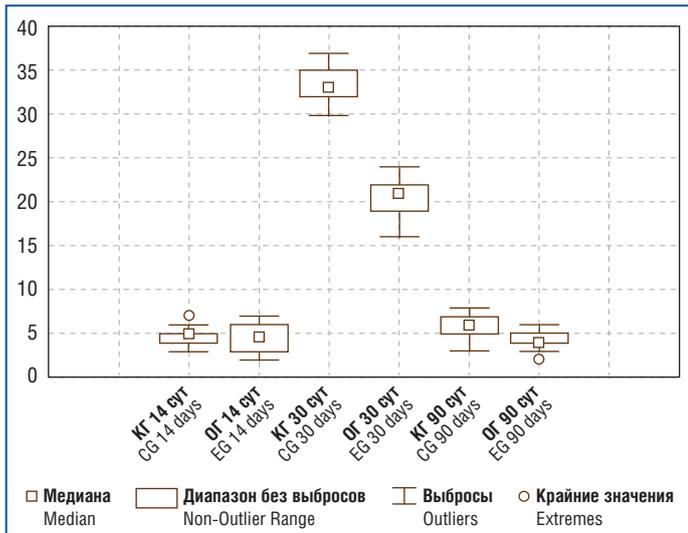


Рис. 3. Динамика экспрессии TGF-β1⁺-клеток в реактивной зоне.

Здесь и на рис. 4, 5: КГ — контрольная группа, ОГ — опытная группа

Fig. 3. Changes of TGF-β1⁺ cell expression in the reactive zone.

Here and on fig 4, 5: CG — control group, EG — experimental group

воспаления и перехода в пролиферативную фазу число TNF-α⁺-клеток в обеих группах увеличивалось и преобладало в опытной группе. Со временем (через 90 сут) происходило заживление дефекта и обнаруживалось снижение численности данных клеток в обеих группах (рис. 4).

Исследование экспрессии HLA-DR показало, что в начальные сроки наблюдения (14 сут) внутривнутригрупповые данные численности клеток значимо не различались, что может быть связано с развитием стадии альтерации после повреждения мышечной ткани. Через 30 сут в количественном отношении HLA-DR⁺-клетки кратно увеличивались в контрольной группе по сравнению с опытной группой (p≤0,05). В конечные сроки (через 90 сут) наблюдения численность данных клеток резко сокращалась в соответствии с затуханием репаративного ответа (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что динамика морфологических изменений у животных контрольной группы представляет собой стереотипный процесс асептического воспаления, развивающегося как реакция на операционную травму [10]. Как правило, пролиферативная фаза посттравматического воспаления заканчивается образованием фиброзного рубца [11]. Собственно, фиброзный рубец является следствием синтеза коллагена фибробластами [12]. Фактором, стимулирующим пролиферативную активность фибробластов и синтез коллагена, является цитокин TGF-β1, повышенная экспрессия которого отмечается в пролиферативной фазе воспаления [13]. Вышеизложенное описание подтверждают и результаты проведенного нами иммуногистохимического исследования: экспрессия TGF-β1 у животных контрольной группы была относительно высокой и достигала пиковых значений через 30 сут после реплантации. Особенностью выявленных нами фиброзных изменений при реплантации конечности является то, что у животных контрольной группы рубец локализовался не только в местах

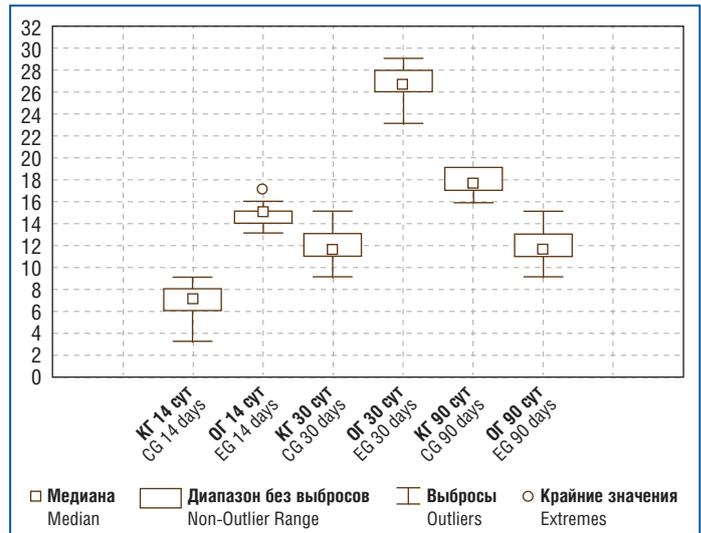


Рис. 4. Динамика экспрессии TNF-α⁺-клеток в реактивной зоне

Fig. 4. Changes of TNF-α⁺ cell expression in the reactive zone

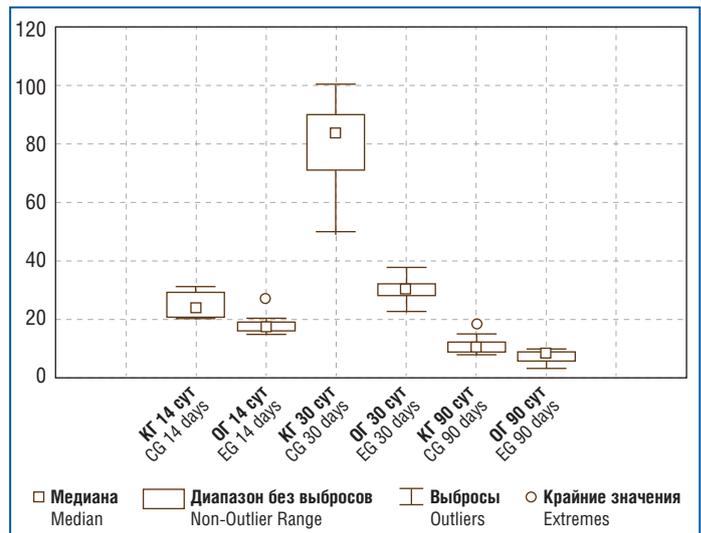


Рис. 5. Динамика экспрессии HLA-DR⁺-клеток в реактивной зоне

Fig. 5. Changes of HLA-DR⁺ cell expression in the reactive zone

сшивания мышц, но и вокруг сшитых сосудов и нервов. Так как свойством рубцовой ткани является контракция, можно предположить, что фиброзные муфты, образующиеся вокруг сосудов и нервов, будут приводить к сужению просвета сосудов и сдавлению нервов и, следовательно, к ухудшению кровоснабжения и иннервации пришитого сегмента конечности. Клинически это может проявляться в виде жалоб оперированных пациентов на плохую переносимость холода [14, 15]. Между сшитыми фрагментами мышц нами также выявлены участки фиброза, причиной которого может быть высокая экспрессия TGF-β1. Установлено, что при повреждении скелетных мышц во взрослом организме TGF-β негативно влияет на их регенерацию, подавляя пролиферацию миосателлитов, слияние миофибрилл и экспрессию некоторых специфических для мышц генов [16]. Более того, TGF-β1 индуцирует трансформацию миогенных клеток в фиброзные [17].

Фактором, ингибирующим экспрессию TGF- β 1, является TNF- α [18], который в основном высвобождается из стимулированных моноцитов и макрофагов [19]. В данном эксперименте такое подавление экспрессии TGF- β 1 проявлялось через 14–30 сут после реплантации.

Определенный вклад в заживление раны с образованием фиброзного рубца, по-видимому, вносит и HLA-DR, сравнительно высокая экспрессия которого у животных контрольной группы наблюдалась на протяжении всего эксперимента. Отмечена тесная корреляция между экспрессией HLA-DR и фиброзом [20]. Выявленные различия в динамике экспрессии указанных цитокинов у животных контрольной и опытной групп, по-видимому, обусловлены наличием АДБ, частицы которого являются аттрактантами для макрофагов с провоспалительным фенотипом M1, экспрессирующим TNF- α [21]. Известно, что макрофаги — это гетерогенные клетки и они могут проявлять полярность. Макрофаги системы M1 — клетки с провоспалительной направленностью, секретируют TNF- α , интерлейкины 1 и 6 (IL-1 и 6), отвечают за антимикробную деятельность, хемотаксис фагоцитарных клеток, стимуляцию иммуногенеза, ангиогенез [22]. Макрофаги противовоспалительной системы активации M2 секретируют TGF- β , IL-10 и являются промотором фиброза и иммуносупрессором [23]. Провоспалительная реакция, вызванная введением аллогенного биоматериала, приводит к его деградации и высвобождению биоактивных компонентов, связанных с матриксом, которые действуют как сигналы для миграции, пролиферации и дифференцировки клеток, тем самым обеспечивая оптимальные условия для регенерации [24]. На поздних стадиях провоспалительные клетки исчезают и появляются противовоспалительные клетки, что включает поляризацию макрофагов до фенотипа M2 [25]. Результаты иммуногистохимического исследования показали, что при использовании аллогенного биоматериала удлиняется период активности M1 макрофагов и поддерживается более высокая экспрессия TNF- α , что замедляет процесс фиброза вокруг воссоединенных сосудов и нервов и способствует регенерации мышечных волокон, о чем свидетельствуют активация MyoD⁺-миосателлитов [26] и их дифференциация в миосимпласты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное экспериментальное исследование показало, что при реплантации конечности возникает асептическое воспаление, в пролиферативной фазе которого формируются фиброзные муфты вокруг воссоединенных сосудов и нервов, а также очаговый фиброз между фрагментами шитых мышц. Описанные морфологические изменения коррелируют с высокой экспрессией TGF- β 1 и HLA-DR. Использование при данной операции диспергированного биоматериала позволяет изменить течение раневого процесса за счет активации макрофагов провоспалительного фенотипа, что проявляется значительно более высокой экспрессией TNF- α , коррелирующей с низкой экспрессией TGF- β 1 и HLA-DR. В этих условиях не развивается фиброз вокруг сосудов и нервов и наблюдается регенерация поврежденных мышечных волокон, о чем свидетельствует обнаружение MyoD⁺-миосателлитов.

Таким образом, применение при реплантации конечности АДБ способствует ингибированию фиброза и стимуляции прогениторных мышечных клеток.

Литература / References

- Mattiassich G., Rittenschober F., Dorninger L. et al. Long-term outcome following upper extremity replantation after major traumatic amputation. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):77. DOI: 10.1186/s12891-017-1442-3.
- Noh K., Hacquebord J.H. 50+ years of replantation surgery experience: are we progressing or regressing? *Plast Aesthet Res.* 2020;7:50. DOI: 10.20517/2347-9264.2020.49.
- Sabapathy S.R., Chen J.T., Afifi A.M. et al. Secondary Procedures in Replantation. In: Salyapongse A., Poore S., Afifi A., Bentz M., eds. *Extremity Replantation.* Boston: Springer; 2015:171-190. DOI: 10.1007/978-1-4899-7516-4_14.
- Wang C., Askari M., Zhang F. et al. Long-Term Outcomes of Arm Replantation. *Ann Plast Surg.* 2020;84(3):151-157. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002283.
- Гильмутдинова Л.Т., Шарипова Э.Ш. Применение комплексного лечения при травмах конечностей, осложненных повреждением нервов. *Лазерная медицина.* 2007;11(2):7-13. Gilmudtinova L.T., Sharipova E.Sh. Complex treatment of extremities' traumas complicated by nerve damage. *Laser Medicine.* 2007;11(2):7-13 (in Russ.).
- Mathieu L., Adam C., Legagneux J. et al. Reduction of neural scarring after peripheral nerve suture: an experimental study about collagen membrane and autologous vein wrapping. *Chir Main.* 2012;31(6):311-317. DOI: 10.1016/j.main.2012.10.167.
- Регенеративная медицина. Alloplant®. Под ред. Мулдашева Э.Р. Уфа; 2014. Regenerative medicine. Alloplant®. Muldashev E.R., ed. Ufa; 2014 (in Russ.).
- Лебедева А.И., Гареев Е.М., Афанасьев С.А. и др. Аллогенный биоматериал — ингибитор фиброза в ишемически поврежденном миокарде. *Медицинская иммунология.* 2023;25(2):301-308. DOI: 10.15789/10.15789/1563-0625-ABA-2359.
- Lebedeva A.I., Gareev E.M., Afanasiev S.A. et al. Allogeneic biomaterial: a fibrosis inhibitor in ischemic myocardial damage. *Medical Immunology.* 2023;25(2):301-308 (in Russ.). DOI: 10.15789/10.15789/1563-0625-ABA-2359.
- Мулдашев Э.Р., Муслимов С.А., Вялков В.А. и др. Биоматериал Аллоплант для регенеративной хирургии. Патент RU2189257C1. Оpubл. 20.09.2002. Muldashev E.R., Muslimov S.A., Vyalkov V.A. et al. Alloplant biomaterial for regenerative surgery. Patent RU2189257C1. Publ. 09.20.2002.
- Kohl B.A., Deutschman C.S. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12(4):325-332. DOI: 10.1097/01.ccx.0000235210.85073.fc.
- Broughton G. 2nd, Janis J.E., Attinger C.E. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7):12S-34S. DOI: 10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2.
- Karsdal M.A., Nielsen S.H., Leeming D.J. et al. The good and the bad collagens of fibrosis — Their role in signaling and organ function. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;121:43-56. DOI: 10.1016/j.addr.2017.07.014.
- Kim K.K., Sheppard D., Chapman H.A. TGF- β 1 Signaling and Tissue Fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(4):a022293. DOI: 10.1101/cshperspect.a022293.
- Walaszek I., Zyluk A. Long term follow-up after finger replantation. *J Hand Surg Eur Vol.* 2008;33(1):59-64. DOI: 10.1177/1753193407088499.
- Rosberg H.E., Dahlin L.B., Carlsson I.K. A qualitative study of the long-term consequences and adaptation in daily life after replantation surgery at a young age. *Hand Ther.* 2022;27(4):112-122. DOI: 10.1177/17589983221118399.
- Allen R.E., Boxhorn L.K. Inhibition of skeletal muscle satellite cell differentiation by transforming growth factor-beta. *J Cell Physiol.* 1987;133:567-572. DOI: 10.1002/jcp.1041330319.
- Li Y., Foster W., Deasy B.M. et al. Transforming growth factor-beta1 induces the differentiation of myogenic cells into fibrotic cells in injured skeletal muscle: a key event in muscle fibrogenesis. *Am J Pathol.* 2004;164:1007-1019. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63188-4.
- Abraham D.J., Shiwen X., Black C.M. et al. Tumor necrosis factor alpha suppresses the induction of connective tissue growth factor by transforming growth factor-beta in normal and scleroderma fibroblasts. *J Biol Chem.* 2000;275(20):15220-15225. DOI: 10.1074/jbc.275.20.15220.
- Horiuchi T., Mitoma H., Harashima Sh. et al. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology.* 2010;49(7):1215-1228. DOI: 10.1093/rheumatology/keq031.

20. McCarty S.M., Syed F., Bayat A. Influence of the human leukocyte antigen complex on the development of cutaneous fibrosis: an immunogenetic perspective. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(6):563–574. DOI: 10.2340/00015555-0975.
21. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Морфологические особенности макрофагов и их цитокинового профиля в регенерации скелетной мышечной ткани при пластике аллогенным губчатым биоматериалом. *Цитокины и воспаление.* 2015;14(1):27–33. Lebedeva A.I., Muslimov S.A., Gareev E.M. et al. Morphological characteristics of macrophages and their cytokine profile in the regeneration of skeletal muscular tissue in case of plasty with the spongiform biomaterial. *Cytokines and Inflammation.* 2015;14(1):27–33 (in Russ.).
22. Smigiel K.S., Parks W.C. Macrophages, Wound Healing, and Fibrosis: Recent Insights. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(4):17. DOI: 10.1007/s11926-018-0725-5.
23. Wang H., Melton D.W., Porter L. et al. Altered macrophage phenotype transition impairs skeletal muscle regeneration. *Am J Pathol.* 2014;184(4):1167–1184. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.12.020.
24. Qu F., Pintauro M.P., Naughan J.E. et al. Repair of dense connective tissues via biomaterial-mediated matrix reprogramming of the wound interface. *Biomaterials.* 2015;39:85–94. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.10.067.
25. Xu M., Su T., Jin X. et al. Inflammation-mediated matrix remodeling of extracellular matrix-mimicking biomaterials in tissue engineering and regenerative medicine. *Acta Biomaterialia.* 2022;151:106–117. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.08.015.
26. Battistelli C., Garbo S., Maione R. MyoD-induced trans-differentiation: a paradigm for dissecting the molecular mechanisms of cell commitment, differentiation and reprogramming. *Cells.* 2022;31;11(21):3435. DOI: 10.3390/cells11213435.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Муслимов Сагит Астахович — д.м.н., ведущий научный сотрудник Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450075, Россия, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 67/1; ORCID iD 0000-0002-9076-0251.

Ибрагимов Руслан Кабирович — к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450075, Россия, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 67/1; врач-хирург, пластический хирург ООО «Мастерская красоты +»; 450075, Россия, г. Уфа, ул. Салавата, д. 17; ORCID iD 0009-0005-3518-0675.

Лебедева Анна Ивановна — д.б.н., заведующая научно-исследовательским отделом морфологии Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450075, Россия, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 67/1; ORCID iD 0000-0002-9170-2600.

Контактная информация: Муслимов Сагит Астахович, e-mail: msagit@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.02.2024.

Поступила после рецензирования 21.03.2024.

Принята в печать 15.04.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Sagit A. Muslimov — Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher at the Institute of Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University; 67/1, Richard Sorge str., Ufa, 450075, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9076-0251.

Ruslan K. Ibragimov — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery, Bashkir State Medical University; 67/1, Richard Sorge str., Ufa, 450075, Russian Federation; surgeon, plastic surgeon, "Masterskaya Krasoty +" LLC; 17, Salavat str., Ufa, 450075, Russian Federation; ORCID iD 0009-0005-3518-0675.

Anna I. Lebedeva — Dr. Sc. (Bio.), Head of the Research Department of Morphology, All-Russian Center for Ocular and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University; 67/1, Richard Sorge str., Ufa, 450075, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9170-2600.

Contact information: Sagit A. Muslimov, e-mail: msagit@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 27.02.2024.

Revised 21.03.2024.

Accepted 15.04.2024.

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Реклама

Полные тексты статей
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-4

Реконструктивная локальная инъекционная терапия

Ю.С. Филатова^{1,2}, И.Н. Соловьев^{1,2}, Е.И. Соловьев¹

¹ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация
²ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики плюс», Ярославль, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается терапия остеоартрита (ОА) как наиболее распространенного заболевания суставов. Рекомендации профессиональных ассоциаций по ведению пациентов с ОА с использованием препаратов гиалуроновой кислоты (ГК) несколько разнятся в зависимости от пораженного сустава, хотя в целом указывают на положительные эффекты их применения. В исследованиях показано участие ГК в ослаблении фагоцитоза, а также в снижении уровней простагландинов, фибронектина, cAMP и ряде других противовоспалительных эффектов. Также существует гипотеза, что ГК может предотвращать высвобождение арахидоновой кислоты, блокировать ноцицепторы и уменьшать образование брадикинина и обладает хондропротективными свойствами. В то же время при прогрессировании заболевания, сохранении выраженной боли и потере функции сустава, при неэффективности консервативного лечения оптимальным признано тотальное эндопротезирование суставов, зарекомендовавшее себя как эффективный и безопасный вид операции. Авторы обращают внимание на самое частое осложнение, возникающее при тотальном эндопротезировании суставов, — боль в контралатеральной конечности и объясняют механизмы ее развития. Представлены собственные клинические наблюдения пациентов после тотального эндопротезирования сустава с развитием синовита в контралатеральном тазобедренном суставе и синовита в сочетании с лигаментитом в контралатеральном коленном суставе. Описаны особенности клинической картины и обоснованы методы реконструктивной локальной терапии препаратом ГК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит, коленный сустав, тазобедренный сустав, гиалуроновая кислота, тотальное эндопротезирование суставов, боль в контралатеральной конечности, внутрисуставное введение, периартикулярное введение.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Филатова Ю.С., Соловьев И.Н., Соловьев Е.И. Реконструктивная локальная инъекционная терапия. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(4):208–214. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-4.

Reconstructive local injection therapy

Yu.S. Filatova^{1,2}, I.N. Solovyov^{1,2}, E.I. Solovyov¹

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
²Medical Center for Diagnostics and Prevention Plus LLC, Yaroslavl, Russian Federation

ABSTRACT

The article discusses the treatment of osteoarthritis (OA) as the most common joint disease. The recommendations from professional associations for the patient management in OA using hyaluronic acid (HA) preparations differ somewhat depending on the affected joint, although they generally indicate positive effects of their use. Studies have shown the HA participation in the phagocytosis reduction, as well as in lowering the levels of prostaglandins, fibronectin, cAMP and a number of other anti-inflammatory effects. There is also a hypothesis that HA can prevent the release of arachidonic acid, block nociceptors and reduce the bradykinin formation, as well as it has chondroprotective properties. At the same time, total joint replacement is considered optimal (which has proven itself to be an effective and safe type of surgery) during the OA progression, the preservation of severe pain and loss of joint function, and the inefficacy of conservative treatment. The authors draw attention to the most common complication that occurs during total joint replacement — contralateral limb pain, and explain the mechanisms of its progression. They also present their case follow-ups of patients after total joint replacement with the development of synovitis in the contralateral hip joint and synovitis in combination with ligamentitis in the contralateral knee joint. Besides, the article highlights the clinical picture patterns and the methods of reconstructive local injection therapy with HA.

KEYWORDS: osteoarthritis, knee joint, hip joint, hyaluronic acid, total joint replacement, contralateral limb pain, intra-articular injection, periarticular injection.

FOR CITATION: Filatova Yu.S., Solovyov I.N., Solovyov E.I. Reconstructive local injection therapy. Russian Medical Inquiry. 2024;8(4):208–214 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-4.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов во всем мире с растущим глобальным бременем инвалидности и обращаемости за медицинской помощью. Число людей с ОА во всем мире за период с 2010 по 2019 г. выросло на 28%, затронув более 500 млн человек, или около 6%, по всему миру. В бли-

жайшие годы из-за старения населения, увеличения числа людей с ожирением и травмами суставов, в том числе связанными со спортом, это заболевание станет еще более распространенным. В 2019 г. ОА был 15-й по значимости причиной лет, прожитых с инвалидностью. ОА считается тяжелым заболеванием с высокой коморбидностью и снижением качества жизни вследствие боли, скованности

и связанных с этим ограничений движений. Оптимальное лечение ОА тазобедренных и коленных суставов имеет важные последствия для пациента и общества в целом [1].

Такие организации, как Международное общество исследований остеоартрита (OARSI) [2], Американский колледж ревматологии (ACR) [3], Американская академия хирургов-ортопедов (AAOS) [4], Европейский альянс ассоциаций ревматологов (EULAR) [5] и Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO) [6], за последние 5 лет опубликовали обновленные рекомендации, отражающие меняющиеся данные о методах лечения, а также особое место гиалуроновой кислоты (ГК) в терапии данного заболевания. ГК, являясь неотъемлемой частью синовиальной жидкости, используется для внутрисуставных инъекций в лечении ОА. OARSI рекомендует использовать внутрисуставное введение ГК лицам с ОА коленных суставов, в том числе пациентам с сопутствующей патологией [2]. В рекомендациях подчеркнуто, что внутрисуставное введение ГК является безопасным и может оказывать благотворное воздействие на боль в долгосрочной (около 12 нед.) перспективе.

Место ГК в терапии ОА

Одной из основных проблем в лечении ОА является замедление или, скорее, обращение процесса вспять, однако в настоящее время достигнуть этих целей в полной мере не удастся. Несмотря на возможность частичного замедления воспалительного процесса, полная регенерация хряща по-прежнему остается недостижимой целью. Консервативные методы лечения, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), болезньмодифицирующие препараты замедленного действия, нутрицевтики, физиотерапия, обучение пациентов правильному образу жизни и снижение массы тела, могут облегчить симптомы и улучшить функцию суставов, но не могут остановить прогрессирование заболевания [7].

В последние годы применение ГК при лечении ОА различной локализации набирает популярность [8]. ГК — это гликозаминогликан, который в изобилии присутствует в синовиальной жидкости, хряще и других соединительных тканях [9]. Она эндогенно вырабатывается организмом человека и обладает уникальными физико-химическими и биологическими свойствами, проявляя биосовместимость и способность к биологическому разложению [10].

Более того, в ряде исследований сообщалось о противовоспалительном потенциале ГК и ее специфическом действии в замедлении процесса дегенерации суставного хряща. Так, систематический обзор, проведенный R. Altman et al. [11], был сосредоточен на общих противовоспалительных эффектах ГК при ОА, опосредованных связыванием с рецепторами с кластерной детерминантой 44 (CD44), toll-подобными рецепторами 2 и 4, молекулой межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и рецепторами клеточной поверхности лайлина (LAYN). В обзоре отмечено, что ГК с более высокой молекулярной массой обладает противовоспалительным эффектом, в то время как короткие олигосахариды ГК вызывают воспалительные реакции.

Гиалуроновая кислота продемонстрировала свое участие в ослаблении фагоцитоза, а также в снижении уровней простагландинов, фибронектина и цАМФ. Также существует гипотеза, что ГК может предотвращать высвобождение арахидоновой кислоты, блокировать ноцицепторы и умень-

шать образование брадикинина [12]. ГК способствует регенерации мениска человека путем ингибирования апоптоза, стимулирования миграции клеток и ускорения клеточной пролиферации, потенциально через путь PI3K/MAPK, опосредованный рецептором CD44 [13]. Связывание ГК с ее основным рецептором, CD44, активирует пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK), вызывая пролиферацию и дифференцировку клеток хряща [13].

Представляет большой интерес недавно проведенное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, в котором рассматриваются различные изменения биомаркера С-концевых телопептидов коллагена II типа (СТХ-II) после внутрисуставного введения высокомолекулярной ГК и пероральных НПВП у пациентов, страдающих ОА коленных суставов [14]. Результаты этого исследования показали, что оба метода лечения улучшают симптомы у пациентов с ОА коленных суставов, но за счет различных механизмов действия: в то время как внутрисуставная ГК стимулирует обмен коллагена II типа во внеклеточном матриксе на границе между хрящом и костью, НПВП, по-видимому, снижают такой обмен. Это многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование может стать отправной точкой для объяснения роли ГК в замедлении процесса дегенерации суставного хряща.

В многочисленных исследованиях отмечены безопасность и эффективность ГК [15]. В систематическом обзоре S. Chavda et al. [16] было продемонстрировано, что инъекции ГК безопасны и эффективны, а наиболее распространенными побочными эффектами являются местная боль и отек, которые обычно появляются через несколько часов после инъекции ГК и имеют тенденцию самопроизвольно проходить в течение нескольких дней без серьезных последствий. Тяжелые аллергические реакции возникают крайне редко, и их вероятность возрастает при сочетании использования ГК с другими методами лечения ОА коленных суставов. По этой причине следует всегда контролировать комбинацию препаратов.

При ОА концентрация и молекулярная масса ГК в синовиальной жидкости снижаются, что ухудшает ее смазывающую и противовоспалительную функции [17]. Инъекция ГК направлена на восстановление концентрации гликозаминогликанов и реологических свойств синовиальной жидкости, что может уменьшить боль, улучшить функцию сустава и замедлить прогрессирование заболевания [18]. Было показано, что в дополнение к своим физическим свойствам ГК обладает хондропротективным действием, модулируя различные клеточные и молекулярные сигнальные пути [19]. Действительно, она может стимулировать пролиферацию, дифференцировку и синтез внеклеточного матрикса, который необходим для поддержания целостности хряща и ингибирования апоптоза хондроцитов, который повышен при ОА и обуславливает деградацию хряща [20]. Более того, она способна усиливать экспрессию коллагена II типа и агрекана, основных компонентов внеклеточного матрикса хряща, и, с другой стороны, понижать экспрессию матриксных металлопротеиназ [20]. Несколько исследований *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали хондропротективные эффекты ГК при ОА, хотя точные механизмы действия до конца не изучены [19].

Основываясь на вышеупомянутых свойствах ГК, ее введение можно рассматривать как перспективную терапию

ОА. Пораженный ОА коленный сустав, безусловно, является наиболее изученным суставом с точки зрения эффективности всех методов лечения ОА, особенно при малоинвазивном лечении. Хотя в последние годы регенеративная медицина активно экспериментировала с новыми препаратами, такими как PRP и мезенхимальные клетки, с очень многообещающими результатами, ГК остается надежной и научно обоснованной инъекционной терапией ОА крупных суставов [21, 22].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОА

Хирургическое лечение суставов, измененных вследствие прогрессирующего ОА, в первую очередь показано пациентам с постоянной болью и функциональными ограничениями, тяжелым поражением сустава, подтвержденным рентгенологически, а также тем, у кого предшествующий длительный мультимодальный консервативный подход больше не обеспечивает адекватного облегчения симптомов [23].

Хирургическое вмешательство при ОА, по сути, преследует основную цель — восстановить неизлечимо поврежденный сустав. Тотальное эндопротезирование (ТЭ) сустава (ТЭС) представляет собой единственный успешно зарекомендовавший себя хирургический вариант лечения при терминальной стадии ОА. ТЭ тазобедренных и коленных суставов — одна из наиболее успешных процедур в медицине [24], которая обеспечивает значительное облегчение боли, функциональное восстановление и улучшение качества жизни.

В настоящее время ТЭ — наиболее распространенный метод, используемый при ОА тазобедренного сустава, поскольку обычно поражаются как вертлужная впадина, так и головка бедренной кости. Эндопротез для ТЭ включает в себя оболочечный вертлужный компонент, который имеет полиэтиленовую или керамическую вставку (вкладыш), и шарик из керамики или металлического сплава в качестве головки бедренной кости, надеваемый на металлическую ножку, которая вводится в проксимальный отдел бедренной кости. Выбор и сочетание материалов опорной поверхности, фиксация и размер головки зависят от возраста пациента, предполагаемого уровня активности и качества кости. Эти хирургические решения напрямую влияют на продолжительность жизни эндопротеза, что особенно актуально для молодых пациентов [25]. Более старший возраст и выраженный болевой синдром предсказывают неблагоприятный исход после ТЭС, а сопутствующие заболевания опорно-двигательного аппарата, такие как боли в пояснице и ОА неоперированного тазобедренного сустава, могут стать причиной менее долгосрочного функционального улучшения, как показано в проспективном когортном исследовании [26].

Показанием к ТЭ коленных суставов считается наличие значительных патологических изменений во всех его отделах, выраженный болевой синдром, деформация, сгибательная и/или разгибательная контрактура, которые вызывают стойкое нарушение статико-динамической функции, а также неэффективность предшествующего консервативного лечения [27].

Осложнение ТЭС

Несмотря на преимущества ТЭС, у многих пациентов, перенесших одностороннюю операцию, наблюдается про-

грессирование ОА контралатерального коленного сустава [28]. Это прогрессирование может произойти быстро: у тех, кому требуется контралатеральное ТЭС, время до повторной операции составляет всего 3,2 года. Даже среди пациентов с односторонними симптомами, предшествующими первичной процедуре, почти 25% подвергаются операции ТЭС на контралатеральной конечности в течение нескольких лет [29].

Возможно, определенную роль в прогрессировании ОА контралатерального сустава играет измененная механика походки после одностороннего ТЭС [30]. В частности, большая нагрузка на сустав, которая определяется более сильной нагрузкой при приведении колена, является известным фактором риска прогрессирования первичного ОА [31], а уменьшенная экскурсия сгибания колена — фактором риска проведения ТЭС в будущем [32]. Пациенты после односторонней операции ТЭС при выполнении функциональных задач и переносе веса, таких как ходьба [33] и вставание со стула [34], как правило, отдают предпочтение контралатеральной конечности, т. е. они прикладывают большую силу к контралатеральной конечности, которая при этом испытывает на себе более высокую нагрузку.

Считается, что неоптимальная механическая нагрузка играет ключевую роль в структурных повреждениях и проявлении симптомов, связанных с ОА [35]. Выявление потенциально вредных последствий изменения биомеханики имеет ключевое значение для достижения наилучших результатов лечения [36]. Во время движения мышцы и связочный аппарат сустава влияют на хрящ и потенциально могут способствовать развитию ОА или влиять на характер его течения [37].

У некоторых пациентов с ОА механическая нагрузка на субхондральную кость увеличивается из-за таких факторов, как изменение оси конечности, истончение хряща и снижение способности субхондральной кости поглощать нагрузку [38, 39].

Так, по данным исследования, проведенного Е.В. Тицкой и соавт. [40], после ТЭ тазобедренных суставов 57,38% пациентов предъявляли жалобы на умеренные и выраженные боли в тазобедренном суставе контралатеральной конечности, 95,08% — на болевые ощущения в коленных и голеностопных суставах гомо- и контралатеральной конечностей. У 85,25% больных отмечено наличие гипотрофии мышц гомолатеральной конечности [40]. Использование кросс-линк препарата ГК в раннем послеоперационном периоде оказывает выраженный профилактический эффект, достоверно снижает уровень болевых ощущений в контралатеральном коленном суставе, обеспечивая, таким образом, благоприятное течение восстановительного лечения после проведенного ТЭ коленного сустава [41].

Клиническое наблюдение 1

Пациент В., 63 года, обратился с жалобами на боли в тазобедренных суставах, больше слева, стартового характера в течение около 10 лет. Периодически принимал НПВП по потребности, в течение последних 6 мес. стал отмечать стойкость болевого синдрома в левом тазобедренном суставе, что обусловило ежедневную потребность в приеме НПВП. Также стал отмечать ограничения движения в левом тазобедренном суставе (сложности при наклонах, ограничение ротации). Обратился за медицинской помощью.

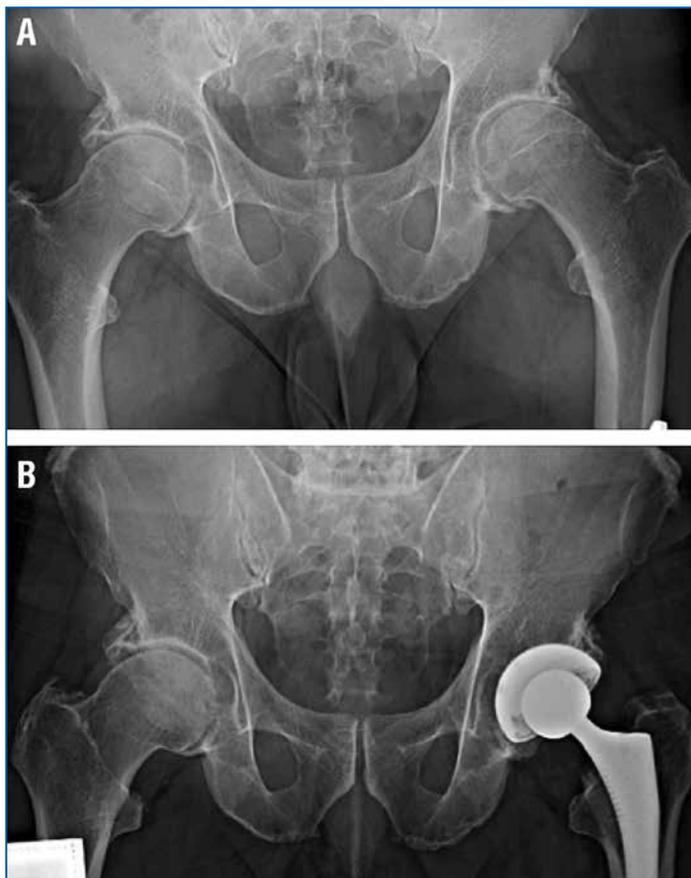


Рис. 1. Рентгенограммы тазобедренных суставов в прямой проекции пациента В. до (А) и после (В) операции
Fig. 1. Anteroposterior radiographs of the hip joints, patient В, before (А) and after (В) surgery

При обследовании на рентгенограмме тазобедренных суставов был обнаружен ОА слева стадии III, справа стадии II по Kellgren — Lawrence (рис. 1А).

С учетом выраженного болевого синдрома, постоянной потребности в НПВП и их низкой эффективности была проведена имплантация специальных диспластических компонентов эндопротеза левого тазобедренного сустава с костной аутопластикой крыши и дна вертлужной впадины (рис. 1В). Послеоперационный период протекал без осложнений.

После выписки из стационара пациент отмечал значительное уменьшение болевого синдрома и отсутствие потребности в приеме НПВП. Через 2 мес. после операции стал отмечать боли стартового характера в правом тазобедренном суставе, усиление которых наблюдал в течение последних недель, боли в левом тазобедренном суставе не беспокоили. Обратился за медицинской помощью. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) сустава были обнаружены явления синовита, состояние околосуставных мягких тканей без изменений.

Данное состояние расценено как прогрессирование ОА контралатерального тазобедренного сустава. Согласно данным ряда исследований, в которых было продемонстрировано быстрое прогрессирование ОА при наличии синовита [42, 43], и опираясь на собственный опыт применения ГК при лечении ОА тазобедренных суставов [44], пациенту было предложено внутрисуставное введение ГК.

В асептических условиях под контролем УЗИ из переднего доступа введена игла под углом 45° по отношению к дат-

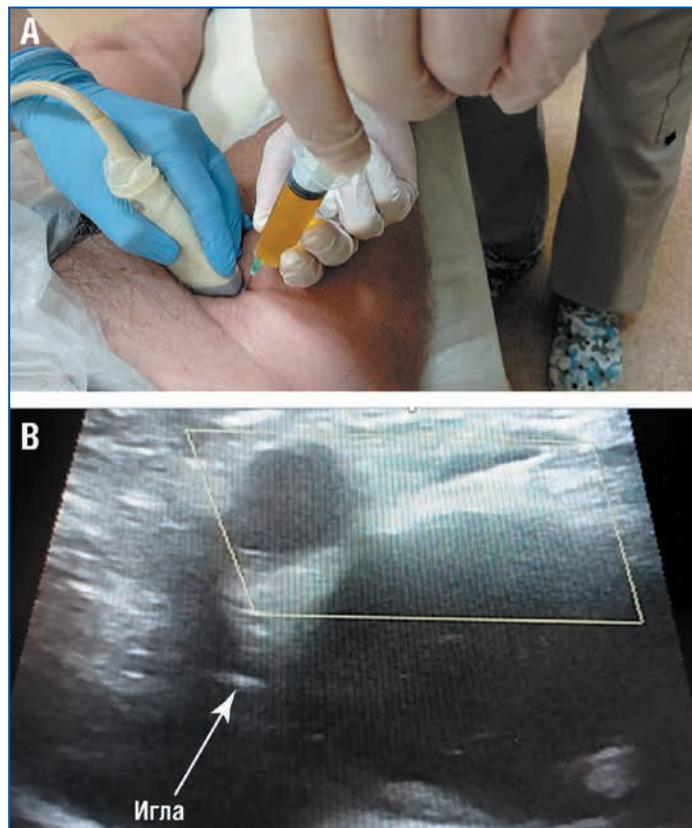


Рис. 2. Эвакуация жидкости (А) и введение бионического кросс-линк препарата (В) под контролем УЗИ (стрелкой указано положение иглы в полости сустава)

Fig. 2. Fluid evacuation (А) and the injection of a bionic cross-linked agent (В) under ultrasound control (the arrow indicates the needle position in the joint cavity)

чику. После визуализации головки бедренной кости произведена эвакуация жидкости около 20 мл. После визуальной УЗ-ревизии сустава и подтверждения отсутствия жидкости в полости сустава к игле присоединен шприц, содержащий препарат Флексотрон® Кросс, который представляет собой так называемый бионический кросс-линк — сшитый гиалуронат натрия 2%, 20 мг/мл, 3 мл. Под контролем УЗИ препарат введен в полость сустава (рис. 2).

Через 1 нед. после манипуляции отмечалось значительное снижение боли, при активном наблюдении через 3 мес. пациент не предъявлял жалобы на боли в тазобедренных суставах. В настоящее время продолжает курс реабилитации.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка Р., 62 года. Более 15 лет наблюдалась по поводу двустороннего гонартроза. В течение последнего года стала отмечать усиление боли в правом коленном суставе. Постоянно принимала НПВП, которые провоцировали повышение давления и частый пересмотр гипотензивной терапии. Обратилась за медицинской помощью. При осмотре отмечены болезненность при пальпации правого коленного сустава, выраженные ограничения движения, варусная деформация. Пальпация левого коленного сустава болезненная минимально, ограничений движений нет, выраженной деформации сустава нет. На рентгенограмме обнаружен ОА коленных суставов слева стадии II, справа стадии III по Kellgren — Lawrence.

Пациентке была проведена имплантация эндопротеза правого коленного сустава с одновременной реконструкцией биологической оси конечности (рис. 3). Послеоперационный период протекал без осложнений.

Через 2,5 мес. пациентка обратилась за медицинской помощью ввиду нарастания боли в левом коленном суставе: боль носила стартовый характер, а также появлялась после нагрузки и во второй половине дня. Боль в правом коленном суставе не беспокоила. При осмотре ось суставов не изменена, отмечается выраженная болезненность при пальпации в медиальных периартикулярных точках левого коленного сустава; отека и гиперемии суставов нет. При УЗИ обнаружены явления минимального синовита левого коленного сустава и умеренно выраженного лигаментита медиальной коллатеральной связки.

С учетом риска прогрессирования ОА и наличия осложнения в виде лигаментита пациентке была предложена комбинированная локальная терапия (внутриартикулярная и периартикулярная). В асептических условиях в верхний внутренний заворот введена игла, аспирировано примерно 6 мл светло-желтой жидкости, после отсоединения шприца был присоединен шприц с препаратом Флексотрон® Кросс. В область прикрепления коллатеральной связки к медиальному мыщелку бедренной кости веерообразно под углом 45°, не извлекая иглу из области триггерной зоны, был введен препарат Плексатрон. Процедура периартикулярного введения была проведена 3 раза с интервалом 3 дня.

Через 1 мес. наблюдения пациентка отмечала значительное снижение боли после нагрузки, пальпация левого коленного сустава безболезненная, при контрольном УЗИ явлений синовита и лигаментита нет. Продолжен курс реабилитации. Через 6 мес. при активном наблюдении пациентка не отмечает боли в суставах, НПВП не принимает.

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапия ОА направлена на снижение боли, сохранение функции сустава и профилактику прогрессирования. Если консервативное лечение недостаточно эффективно, с целью облегчения симптомов применяется ТЭС. Показанием к ТЭС является выраженный болевой синдром, потеря функции сустава. По данным исследований, одним из частых осложнений ТЭС является усиление боли в контралатеральной конечности. Это связано с изменением биомеханики движения в послеоперационном периоде, которое может проявляться как изолированным синовитом (клиническое наблюдение 1), так и синовитом в сочетании с лигаментитом (клиническое наблюдение 2). Как было показано ранее [42, 43], оба этих патологических состояния могут негативно влиять на прогрессирование ОА. Использование в данных клинических ситуациях препаратов ГК может способствовать снижению выраженности проявлений синовита [45] и снижать прогрессирование ОА [46, 47]. Выбор в пользу бионического кросс-линк препарата Флексотрон® Кросс для внутриартикулярного введения был сделан ввиду особенностей его молекулы и шивки. Препарат в суставе работает 23 дня как имплантат, а далее как биологически активный продукт, выполняя таким образом две важные для реконструктивной локальной инъекционной терапии задачи — вискозамещение и купирование воспалительного процесса. Этот класс препаратов предназначен для квалифицированных и опытных врачей, профес-

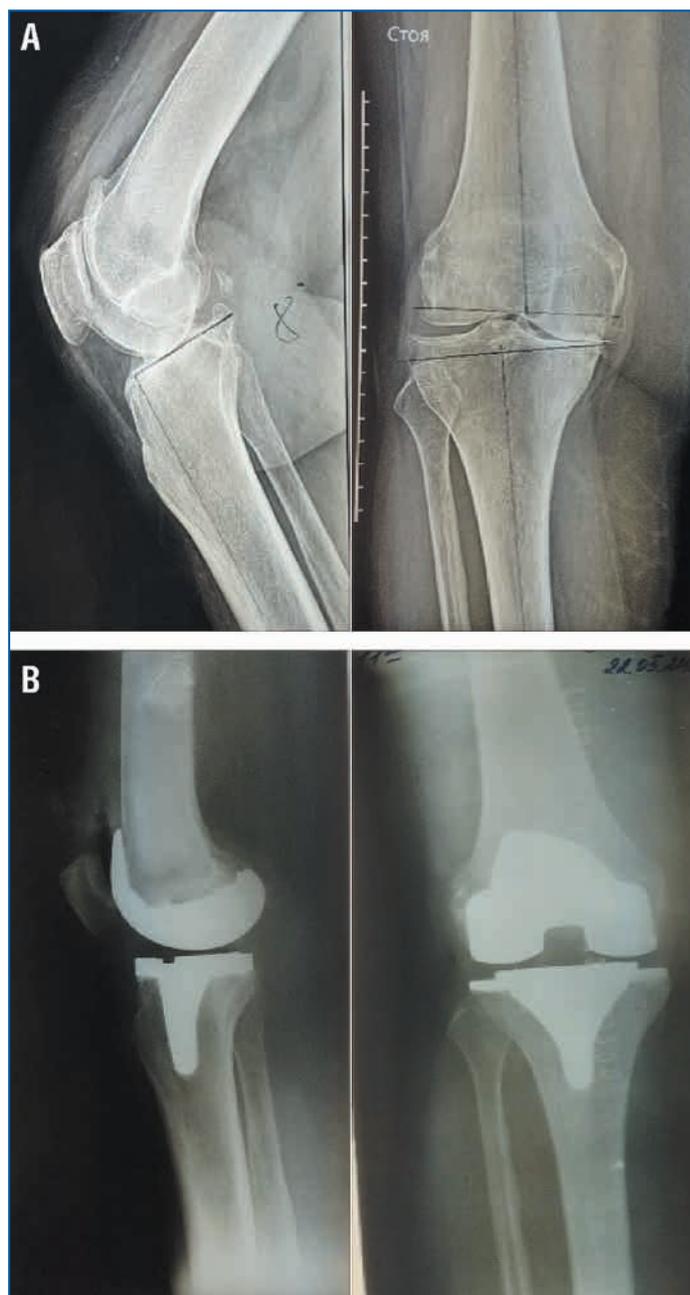


Рис. 3. Рентгенограммы коленного сустава в двух проекциях пациентки Р. до (А) и после (В) операции

Fig. 3. Biplane radiographs of the knee joint, patient R., before (A) and after (B) the surgery

сионально владеющих навыками проведения локальной инъекционной терапии.

С целью терапии лигаментита коленного сустава контралатеральной конечности как послеоперационного осложнения был выбран Плексатрон — коллагенсодержащий имплантат для внутриартикулярного и периартикулярного введения. Препарат при периартикулярном введении способствует замедлению процессов дегградации хрящевой ткани суставных поверхностей и восстановлению поврежденных, возникших в результате микротравматизации. Во втором клиническом наблюдении у пациентки при изменении биомеханики после проведенной операции причиной боли во второй половине дня и болезненности при пальпации послужил именно лигаментит коллатеральной связки, который был подтвержден данными УЗИ. Периартикулярное

введение Плексатрона с целью купирования воспаления коллатеральной связки и ускорения регенерации ткани на практике продемонстрировало безопасность и эффективность этой терапии в долгосрочной перспективе. А введение внутрисуставно бионического кросс-линк препарата Флексотрон® Кросс является обоснованным в целях замедления прогрессирования ОА контралатеральной конечности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеоартрит является распространенным заболеванием, в лечении которого консервативные методы не всегда приводят к желаемому результату. Операция ТЭС, ввиду изменений нагрузки на контралатеральную конечность, может приводить к осложнениям, таким как боль. В большинстве случаев боль вызвана синовитом и/или лигаментитом. Оба этих процесса, согласно данным клинических исследований и метаанализов, являются не только проявлением ОА, но и фактором его прогрессирования. В таких случаях безопасным и эффективным методом лечения представляется введение препаратов ГК. Таким образом, реконструктивная локальная терапия препаратами ГК является хорошей возможностью отсрочить ТЭ сустава контралатеральной конечности. ▲

Литература / References

- Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745–1759. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. DOI: 10.1002/acr.24131.
- Brophy R.H., Fillingham Y.A. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022;30(9):e721–e729. DOI: 10.5435/JAAOS-D-21-01233.
- Kloppenborg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
- Bruyère O., Honvo G., Veronesi N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Fari G., Megna M., Scacco S. et al. Hemp Seed Oil in Association with β -Caryophyllene, Myrcene and Ginger Extract as a Nutraceutical Integration in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind Prospective Case-Control Study. *Medicina*. 2023;59:191. DOI: 10.3390/medicina59020191.
- Tran K., Loshak H. Intra-Articular Hyaluronic Acid for Viscosupplementation in Osteoarthritis of the Hand, Shoulder, and Temporomandibular Joint: A Review of Clinical Effectiveness and Safety [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jul 25. PMID: 31553549.
- Householder N.A., Raghuram A., Agyare K. et al. A review of recent innovations in cartilage regeneration strategies for the treatment of primary osteoarthritis of the knee: intra-articular injections. *Orthop J Sport Med*. 2023;11:23259671231155950. DOI: 10.1177/23259671231155950.
- Marinho A., Nunes C., Reis S. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules*. 2021;11:1518. DOI: 10.3390/biom1101518.
- Altman R., Bedi A., Manjoo A. et al. Anti-Inflammatory Effects of Intra-Articular Hyaluronic Acid: A Systematic Review. *Cartilage*. 2019;10:43–52. DOI: 10.1177/1947603517749919.
- Richards M.M., Maxwell J.S., Weng L. et al. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: From anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *Phys Sport*. 2016;44:101–108. DOI: 10.1080/00913847.2016.1168272.
- Murakami T., Otsuki S., Okamoto Y. et al. Hyaluronic acid promotes proliferation and migration of human meniscus cells via a CD44-dependent mechanism. *Connect. Tissue Res*. 2019;60:117–127. DOI: 10.1080/03008207.2018.1465053.
- Ishijima M., Nakamura T., Shimizu K. et al. Different changes in the biomarker C-terminal telopeptides of type II collagen (CTX-II) following intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with knee osteoarthritis: A multi-center randomized controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30:852–861. DOI: 10.1016/j.joca.2022.03.003.
- Honvo G., Reginster J.Y., Rannou F. et al. Safety of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl S1):101–127. DOI: 10.1007/s40266-019-00657-w.
- Chavda S., Rabbani S.A., Wadhwa T. Role and Effectiveness of Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14:e24503. DOI: 10.7759/cureus.24503.
- Coryell P.R., Diekmann B.O., Loeser R.F. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:47–57. DOI: 10.1038/s41584-020-00533-7.
- Raeesadat S.A., Ghazi Hosseini P., Bahrami M.H. et al. The comparison effects of intra-articular injection of Platelet Rich Plasma (PRP), Plasma Rich in Growth Factor (PRGF), Hyaluronic Acid (HA), and ozone in knee osteoarthritis; a one year randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22:134. DOI: 10.1186/s12891-021-04017-x.
- Billesberger L.M., Fisher K.M., Qadri Y.J. et al. Procedural Treatments for Knee Osteoarthritis: A Review of Current Injectable Therapies. *Pain Res Manag*. 2020;2020:3873098. DOI: 10.1155/2020/3873098.
- Luo Y., Tan J., Zhou Y. et al. From crosslinking strategies to biomedical applications of hyaluronic acid-based hydrogels: A review. *Int J Biol Macromol*. 2023;231:123308. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123308.
- Furuta J., Ariyoshi W., Okinaga T. et al. High molecular weight hyaluronic acid regulates MMP13 expression in chondrocytes via DUSP10/MKP5. *J Orthop Res*. 2017;35:331–333. DOI: 10.1002/jor.23266.
- Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита различных локализаций. Обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):1014–1019. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201790.
- Filatova Y.S., Soloviev I.N. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of various localization: A review. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(8):1014–1019 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201790.
- Caneiro J.P., O'Sullivan P.B., Roos E.M. et al. Three steps to changing the narrative about knee osteoarthritis care: a call to action. *Br J Sports Med*. 2020;54(5):256–258. DOI: 10.1136/bjsports-2019-101328.
- Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*. 2021;325(6):568–578. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
- López-López J.A., Humphriss R.L., Beswick A.D. et al. Choice of implant combinations in total hip replacement: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2017;359:j4651. DOI: 10.1136/bmj.j4651.
- Nilsdotter A.K., Petersson I.F., Roos E.M. et al. Predictors of patient relevant outcome after total hip replacement for osteoarthritis: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(10):923–930. DOI: 10.1136/ard.62.10.923.
- Мурьев В., Музыченко А., Жучков А. и др. Тотальное эндопротезирование коленного сустава при посттравматических деформациях нижних конечностей. *Врач*. 2015;11:4–7.
- Murylev V., Muzychenkov A., Zhuchkov A. et al. Total endoprosthetic replacement of the knee joint for posttraumatic deformities of the lower limbs. *Vrach*. 2015;11:4–7 (in Russ.).
- Shao Y., Zhang C., Charron K.D. et al. The fate of the remaining knee(s) or hip(s) in osteoarthritic patients undergoing a primary TKA or THA. *J Arthroplasty*. 2013;28(10):1842–1845. DOI: 10.1016/j.arth.2012.10.008.
- Zeni J., Snyder-Mackler L. Baseline differences between individuals who did and did not have contralateral symptomatic OA progression after TKA. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016;24(2016):S103. DOI: 10.1016/j.joca.2016.01.209.

30. Zeni J.A., Flowers P., Bade M. et al. L. Stiff knee gait may increase risk of second total knee arthroplasty. *J Orthop Res.* 2019;37(2):397–402. DOI: 10.1002/jor.24175.
31. Miyazaki T., Wada M., Kawahara H. et al. Dynamic load at baseline can predict radiographic disease progression in medial compartment knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(7):617–622. DOI: 10.1136/ard.61.7.617.
32. Aljehani M., Madara K., Snyder-Mackler L. et al. The contralateral knee may not be a valid control for biomechanical outcomes after unilateral total knee arthroplasty. *Gait Posture.* 2019;70:179–184. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2019.01.030.
33. Alnahdi A.H., Zeni J.A., Snyder-Mackler L. Gait after unilateral total knee arthroplasty: Frontal plane analysis. *J Orthop Res.* 2011;29(5):647–652. DOI: 10.1002/jor.21323.
34. Christiansen C.L., Bade M.J., Judd D.L., Stevens-Lapsley J.E. Weight-bearing asymmetry during sit-stand transitions related to impairment and functional mobility after total knee arthroplasty. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(10):1624–1629. DOI: 10.1016/j.apmr.2011.05.010.
35. Felson D.T. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21(1):10–15. DOI: 10.1016/j.joca.2012.09.012.
36. Andriacchi T.P., Mündermann A. The role of ambulatory mechanics in the initiation and progression of knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(5):514–518. DOI: 10.1097/01.bor.0000240365.16842.4e.
37. Diamond L.E., Grant T., Uhlrich S.D. Osteoarthritis year in review 2023: Biomechanics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2024;32(2):138–147. DOI: 10.1016/j.joca.2023.11.015.
38. Burr D.B. Anatomy and physiology of the mineralized tissues: role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12(Suppl A):S20–30. DOI: 10.1016/j.joca.2003.09.016.
39. Han X., Cui J., Chu L. et al. Abnormal subchondral trabecular bone remodeling in knee osteoarthritis under the influence of knee alignment. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30(1):100–109. DOI: 10.1016/j.joca.2021.10.005.
40. Тицкая Е.В., Смирнова И.Н., Мирютова Н.Ф. и др. Комплексная реабилитация больных остеоартрозом после тотального эндопротезирования тазобедренных суставов в позднем реабилитационном периоде. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2015;14(1):1–25. Titskaya E.V., Smirnova I.N., Miryutova N.F. et al. The combined rehabilitative treatment of the patients presenting with osteoarthritis following total hip endoprosthetic replacement during the late postoperative period. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya.* 2015;14(1):1–25 (in Russ.).
41. Чириков А.Г., Гражданов К.А., Пономарев И.Р., Зуев П.П. Эффективность применения высокомолекулярных препаратов гиалуроновой кислоты при тотальной артропластике коленного сустава. *Современные проблемы науки и образования.* 2022;6–1. (Электронный ресурс.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32242> (дата обращения: 29.04.2024).
- Chibrikov A.G., Grazhdanov K.A., Ponomarev I.R., Zuyev P.P. Efficacy of high molecular hyaluronic acid medications in total knee arthroplasty. *Modern Problems of Science and Education.* 2022;6–1. (Electronic resource.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32242> (access date: 29.04.2024) (in Russ.).
42. Hill C.L., Hunter D.J., Niu J. et al. Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1599–1603. DOI: 10.1136/ard.2006.067470.
43. Ayral X., Pickering E.H., Woodworth T.G. et al. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis — results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13(5):361–367. DOI: 10.1016/j.joca.2005.01.005.
44. Филатова Ю.С., Соловьев И.Н., Груздев А.М. Остеоартрит тазобедренных суставов: возможности локальной терапии. *Медицинский совет.* 2023;17(21):152–158. DOI: 10.21518/ms2023-407.
- Filatova Y.S., Solovyov I.N., Gruzdev A.M. Osteoarthritis of the hip joints: possibilities of local therapy. *Medical Council.* 2023;(21):152–158 (in Russ.). DOI: 10.21518/ms2023-407.
45. Neuenchwander H.M., Moreira J.J., Vendruscolo C.P. et al. Hyaluronic acid has chondroprotective and joint-preserving effects on LPS-induced synovitis in horses. *J Vet Sci.* 2019;20(6):e67. DOI: 10.4142/jvs.2019.20.e67.
46. Maheu E., Bannuru R.R., Herrero-Beaumont G. et al. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48:563–572. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.002.
47. Tolba Y.M., Omar S.S., Nagui D.A. et al. Effect of high molecular weight hyaluronic acid in treatment of osteoarthritic temporomandibular joints of rats. *Arch Oral Biol.* 2020;110:104618. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.104618.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Филатова Юлия Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры терапии им. Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного профессионального образования ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач-ревматолог ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики плюс»; 150040, Россия, г. Ярославль, пр-т Ленина, д. 33; ORCID iD 0000-0003-3024-9483.

Соловьев Игорь Николаевич — к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, врач травматолог-ортопед ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики плюс»; 150040, Россия, г. Ярославль, пр-т Ленина, д. 33; ORCID iD 0000-0002-9347-1551.

Соловьев Егор Игоревич — студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0009-0004-3138-0824.

Контактная информация: Филатова Юлия Сергеевна, e-mail: y.s.filatova@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 21.02.2024.

Поступила после рецензирования 20.03.2024.

Принята в печать 12.04.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Yulia S. Filatova — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy named after E.N. Dormidontov, Institute of Continuing Professional Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; rheumatologist, Medical Center for Diagnostics and Prevention Plus LLC; 33, Lenin av., Yaroslavl, 150040, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3024-9483.

Igor N. Solovyov — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; orthopedic traumatologist, Medical Center for Diagnostics and Prevention Plus LLC; 33, Lenin av., Yaroslavl, 150040, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9347-1551.

Egor I. Solovyov — 5th-year student of the Faculty of Medicine, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0009-0004-3138-0824.

Contact information: Yulia S. Filatova, e-mail: y.s.filatova@mail.ru.

Financial Disclosure: the authors have no financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 21.02.2024.

Revised 20.03.2024.

Accepted 12.04.2024.

КОМПЛЕКС МЕРОПРИЯТИЙ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ЛИТ

Использование препарата **КРОСС-ЛИНК** ряда **ГК** в сочетании с инъекционными коллагенами в раннем послеоперационном периоде.



Курс

ПЛЕКСАТРОН® –

периартикулярно от 1000 мкг на курс, 3 раза с интервалом 3-7 дней для снижения нагрузки на контрлатеральный сустав и укрепление околосуставных связок и сухожилий.

vSustav.ru

Курс

ФЛЕКСОТРОН® КРОСС –

1 инъекция. Внутрисуставно в контрлатеральный сустав. Создает необходимую амортизацию и вязкоупругость на период реабилитации.

flexotron.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-5

Проблемы и перспективы криоконсервации сперматозоидов человека в современной России

М.В. Фаниев¹, Я.В. Прокопьев², З.А. Кадыров¹, К.В. Фаустова², Г.В. Черепнев²,
М.И. Мазитова², Е.Ю. Антропова²

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

²КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань,
Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Демографическая ситуация в современной России на протяжении последних 30 лет, к сожалению, оставляет желать лучшего и является одной из наиболее обсуждаемых тем в научном сообществе. Согласно актуальной статистике в структуре бесплодия на сегодня мужской фактор занимает до 50%. А за последние 10 лет количество диагностируемых случаев мужского бесплодия выросло вдвое. Также отдельно стоит упомянуть небезызвестные события последних лет — пандемию новой коронавирусной инфекции и специальную военную операцию, которые тестируют красные линии демографии по сей день. С точки зрения медицины и демографии для государства данные события связаны с колоссальными репродуктивными потерями и снижением и без того низких показателей рождаемости. Одним из актуальных способов повышения рождаемости может стать расширение области применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в том числе и для мужчин. Многообещающая процедура ВРТ с гораздо более обширным списком показаний для применения, нежели в нашей стране принято считать, — это криоконсервация сперматозоидов, которая давно перестала быть «методом отчаяния». В данной статье представлены возможные показания для применения криоконсервации сперматозоидов, а также перспективы и проблемы внедрения метода в практический сегмент здравоохранения Российской Федерации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: криоконсервация сперматозоидов, мужское бесплодие, криотравма, специальная военная операция, ВРТ.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Фаниев М.В., Прокопьев Я.В., Кадыров З.А., Фаустова К.В., Черепнев Г.В., Мазитова М.И., Антропова Е.Ю. Проблемы и перспективы криоконсервации сперматозоидов человека в современной России. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(4):215–220. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-5.

Problems and prospects of sperm cryopreservation in modern Russia

M.V. Faniev¹, Ya.V. Prokopiev², Z.A. Kadyrov¹, K.V. Faustova², G.V. Cherepnev²,
M.I. Mazitova², E.Yu. Antropova²

¹RUDN University, Moscow, Russian Federation

²Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

Unfortunately, the demographic situation in modern Russia over the past 30 years leaves much to be desired and is one of the most discussed topics in the scientific community. According to current statistics, the male factor occupies up to 50% of the infertility structure today. And over the past 10 years, the number of diagnosed cases of male infertility has doubled. It is also worth mentioning the notorious events of recent years — the new coronavirus infection pandemic and a special military operation that are testing the demographic red lines to this day. From the viewpoint of medicine and demography, these events are associated with colossal reproductive losses and a decrease in already low birth rates for the state. One of the most relevant ways to raise the birth rate may be to expand the scope of assisted reproductive technologies (ART), including for male population. A promising ART procedure with a much more extensive list of indications for use than is commonly believed in our country is sperm cryopreservation, which has long ceased to be a "desperate method".

This article presents possible indications for the use of sperm cryopreservation, as well as prospects and problems of introducing the method into the practice of healthcare in the Russian Federation.

KEYWORDS: sperm cryopreservation, male infertility, cryotrauma, special military operation, ART.

FOR CITATION: Faniev M.V., Prokopiev Ya.V., Kadyrov Z.A., Faustova K.V., Cherepnev G.V., Mazitova M.I., Antropova E.Yu. Problems and prospects of sperm cryopreservation in modern Russia. Russian Medical Inquiry. 2024;8(4):215–220 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-5.

ВВЕДЕНИЕ

Демографическая ситуация в современной России на протяжении последних 30 лет, к сожалению, оставляет желать лучшего [1] и является одной из наиболее обсуждаемых тем в научном сообществе. За этот отрезок времени было предложено немало рациональных решений

по увеличению естественного прироста населения как за счет реализации социальных программ, так и за счет повышения доступности и качества медицинской помощи, внедрения большого числа скрининговых программ [2, 3]. Однако анализ показателей рождаемости и смертности по-прежнему прямо указывает на негативную динамику

с явной тенденцией снижения численности населения. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики с 1995 г. по настоящее время в стране наблюдается естественная убыль населения. За этот период показатель естественного прироста лишь однажды преодолел нулевой рубеж и поднялся до положительных значений, но не превысил 0,3‰ [4], что никак не помогло выйти из демографического кризиса. Закреплению данной ситуации способствует еще и общемировая тенденция к изменению возрастной структуры населения по регрессивному типу: доля лиц среднего возраста (по классификации ВОЗ 2016 г. это люди 45–59 лет) превышает долю лиц от 0 до 14 лет, такое соотношение неуклонно ведет к очередному провалу репродуктивной реализации и постепенному вымиранию населения. С другой стороны, такие неутешительные показатели связаны с увеличивающимся распространением инфертильности среди репродуктивно активного населения. Согласно актуальной статистике в структуре бесплодия на сегодня мужской фактор занимает до 50%. А за последние 10 лет количество диагностируемых случаев мужского бесплодия выросло вдвое [5].

Также отдельно стоит упомянуть небезызвестные события последних лет — пандемию новой коронавирусной инфекции и специальную военную операцию (СВО), которые тестируют красные линии демографии по сей день. СВО оказалась действительно тяжелым ударом для не успевшей зафиксироваться «в плюсе» кривой естественного прироста. Данные события уже значительно повлияли на состояние мужского генофонда в стране. Возможность естественного зачатия для молодых фертильных военнослужащих, еще не успевших реализовать отцовскую функцию, сегодня находится под угрозой, так как привлечение большого числа кадров в зону активных боевых действий ассоциировано, помимо смертности, с травматизацией и инвалидизацией при исполнении боевого долга. Спинальные повреждения, травмы мошонки, психоневрологическая симптоматика — это далеко не полный перечень состояний, риск получения которых военнослужащими сегодня крайне высок [6, 7].

С точки зрения медицины и демографии для государства данные события связаны с колоссальными репродуктивными потерями и снижением и без того низких показателей рождаемости. Сложившаяся ситуация однозначно требует поиска оптимальных решений, направленных на стабилизацию демографических процессов в Российской Федерации и закрепление положительных значений показателя естественного прироста населения. Одним из актуальных способов повышения рождаемости может стать расширение области применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в том числе и для мужчин. Многообещающая процедура ВРТ с гораздо более обширным списком показаний для применения, нежели в нашей стране принято считать, — это криоконсервация сперматозоидов, которая уже не воспринимается как чрезвычайная мера.

Цель нашей статьи: продемонстрировать, что проблема мужского бесплодия остается нерешенной и требует большего внимания и настойчивого поиска путей ее решения, а также подчеркнуть роль криоконсервации в данном вопросе и показать, что «мужской криопротокол» давно перестал быть «методом отчаяния», а актуальный список причин и показаний для его применения гораздо шире, чем принято считать.

Проведен аналитический обзор научных статей по теме в международных базах данных Pubmed, Elsevier, Springer. Поисковыми запросами были «криоконсервация», «мужское бесплодие», «отсроченная беременность», «сохранение семенного материала для военных».

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КРИОКОНСЕРВАЦИИ

В современном мире криоконсервация сперматозоидов получила достаточно широкое распространение [8]. Ценность данной процедуры заключается в возможности экстракорпорального оплодотворения и отложенной беременности для пар, страдающих от мужского фактора бесплодия по различным причинам, первое место среди которых на протяжении уже более 40 лет занимает онкологическая патология, связанная с поражением органов репродуктивной системы, а также проведением химио- и радиотерапии [9–11]. Согласно последним научным исследованиям, как развитие злокачественных новообразований, так и противоопухолевая терапия оказывают фатальный эффект на качество спермы и могут приводить к олиго- и азооспермии, а также фрагментации ДНК сперматозоидов, разрушению клеток Лейдига и Сертоли, в связи с чем сохранение семенного материала крайне рекомендовано таким пациентам [12].

Однако, несмотря на большую долю онкологических пациентов среди мужчин, обращающихся к андрологу, циклы ВРТ, связанные с мужским фактором, в том числе и криоконсервация, давно перестали быть «методом отчаяния» и все больше завоевывают внимание и получают положительные отзывы в мировом научном сообществе. Ведь спектр ситуаций, в которых мужчине необходимо сохранение возможности отложенного отцовства, огромен. Это, например, пациенты с урологической патологией — криоконсервация часто рекомендуется при лечении бесплодия, индуцированного варикоцеле или перекрутом яичка. Также данная методика может быть рассмотрена перед предстоящими урогенитальными хирургическими процедурами, предусматривающими обширную резекцию яичка или билатеральную вазэктомия [13, 14]. Спинальные пациенты, мужчины с эректильной дисфункцией, дисморфофобией, психосексуальными расстройствами также могут обратиться к андрологу за сохранением спермы и успешной реализацией отцовства [15].

Криоконсервация широко используется в качестве метода выбора для сохранения сперматозоидов мужчин, страдающих от идиопатического бесплодия, составляющего до 30% от всех причин инфертильности [16]. Одна из часто диагностируемых патологий на приеме у андролога — необструктивная азооспермия. Протоколы ведения подобных пациентов предусматривают в основном применение антиоксидантов для улучшения качества спермы, однако последний Кокрейновский обзор не обнаружил доказанной эффективности антиоксидантов в ситуации с мужским бесплодием. Рабочей группой были проанализированы 18 исследований за 30-летний период времени, заканчивая 2019-м годом. В клинических испытаниях в общей сложности приняли участие 6264 субфертильных мужчины в возрасте от 18 до 65 лет. Обзор наглядно продемонстрировал «белые пятна» в изучении антиоксидантов: уровень доказательств этих исследований был оценен как низкий или очень низкий [17]. Такой вывод связан с неубедительностью данных, плохой отчетностью

о методах, клинических исходах, частоте живорождений и наступления беременности, а также с большим количеством выбывших до окончания анализа респондентов и малочисленностью исследуемых групп. В связи с этим эффективность консервативного лечения идиопатического бесплодия и попыток восстановить подвижность и число сперматозоидов у таких мужчин гораздо менее оптимальна, нежели превентивное сохранение имеющегося материала с помощью ВРТ, в частности метода криоконсервации.

Отдельно стоит упомянуть применение криоконсервации в донорских программах: она составляет обязательное условие для мужчины — донора спермы. Согласно протоколу применения ВРТ семенные образцы не используются нативно, без предварительного прохождения процедуры заморозки и хранения в криобанке [18, 19].

Здоровые мужчины могут обратиться за заморозкой и инкубацией семенного материала также в целях профилактики возможных проблем с репродуктивным здоровьем из-за воздействия профессиональных вредностей — ионизирующего излучения, токсичных химических веществ или биологических загрязнителей [20].

Наконец, возможность криоконсервации для представителей опасных профессий (военные, спасатели, пожарные) сегодня невероятно актуальна [21]. СВО, несомненно, внесла свой вклад в возросший спрос на использование методик ВРТ. Воспроизведение потомства у сотрудников силовых ведомств — одна из чрезвычайно актуальных тем и для социума, и для научного сообщества, но, к сожалению, она не передается общественной огласке и не обсуждается. Практика превентивной криоконсервации семенного материала у военных широко применяется во многих армиях мира [22], но пока не получила должного распространения в Российской Федерации. Факты садистского отношения со стороны противника к участникам СВО прямо указывают на необходимость принятия решения о создании добровольного банка спермы для личного состава на государственном уровне [23]. Следует отметить, что опции сохранения биологического материала гонад даже при полученных травмах органов репродуктивной системы существуют и успешно применяются в военной инфраструктуре многих стран мира, но в сравнении с превентивным, заблаговременным использованием тканей здоровых, неповрежденных гонад данным методикам отведен субоптимальный статус [24].

Таким образом, мы привели далеко не полный спектр причин и ситуаций, когда использование криоконсервации может стать мерой профилактики снижения рождаемости и преодоления мужского бесплодия.

Сущность методики криоконсервации

Криоконсервация — это серия процедур по сбору, заморозке и долгосрочному хранению интактных живых клеток и тканей. На сегодняшний день развитие технологий хранения спермы позволяет все большему числу пациентов стать отцами. Низкая температура, способствующая остановке метаболической активности клеток, обеспечивает возможность длительного сохранения биологического материала, подвергнутого криоконсервации. Основные методики включают медленную (перепад температуры 0,5–1,0 °C/мин), быструю (50–400 °C/мин) и мгновенную (2500 °C/мин) заморозку, а также витрификацию (перепад температур 20 000 °C/мин) [25–27]. Каждая техника имеет свои преимущества и недостатки.

Хотя криоконсервация как метод ВРТ успешно используется уже на протяжении нескольких десятилетий, техника ее несовершенна и неизбежно несет за собой криотравму. Главную опасность для жизнеспособности клетки всегда представляют два процесса: кристаллизация цитоплазмы и дегидратация клетки. Поэтому сохранность сперматозоидов после криоконсервации зависит в основном от минимизации образования внутриклеточного льда и контроля объема жидкости в клетке и во внеклеточном пространстве. Это достигается путем соблюдения режима скорости замораживания и оттаивания, а также использования криопротекторов, способных уменьшать количество внутриклеточной жидкости и создавать необходимый осмотический градиент [28, 29].

Согласно данным литературы сперматозоиды были первыми клетками человека, подвергнутыми заморозке, что стало возможным благодаря открытию первого в мире криопротектора — спирта глицерола [30]. С тех времен технологии консервации биоматериала шагнули далеко вперед, и сегодня криопротекторы разделены на классы в зависимости от химического строения, механизма действия и способности проникать через клеточную мембрану. В последние годы все чаще обсуждается эффективность применения сополимеров, образованных представителями нескольких различных классов криопротекторов [31–33]. Во многих исследованиях авторы описывают значительно лучшую жизнеспособность клеток, подвергшихся консервации в многокомпонентных криорастворах в сопоставлении со стандартным протоколом [34].

Важно подчеркнуть, что работа с криопротоколами ведется на стыке нескольких специальностей и успех зависит от грамотного взаимодействия врача уролога-андролога с эмбриологом и медицинским биологом, так как многие тонкости процессов заморозки и длительного хранения спермы выходят за рамки врачебной компетенции и относятся к сферам деятельности данных специалистов.

Следующий немаловажный момент — компетенция самого врача уролога-андролога и его осведомленность не только о спектре показаний к криоконсервации для мужчин, но и о требуемых диагностических процедурах перед входением пациента в цикл. Широко известное в области репродукции число 30% — это процент успешных циклов ВРТ, завершившихся живорождением [35]. Одна из причин такого невысокого показателя заключается в недостаточном внимании и диагностике истинного состояния семенного материала бесплодного мужчины перед применением криоконсервации. Как итог — сперматозоиды после разморозки могут иметь крайне низкую выживаемость и большой процент клеточных повреждений. Это обусловлено недостаточным вниманием со стороны уролога-андролога к диагностике качества спермы на подготовительном этапе, что влечет за собой некорректный подбор методики заморозки и криопротекторов эмбриологами и медицинскими биологами. В результате семенной материал оказывается непригодным для использования в оплодотворении. При оценке микрофлоры урогенитального тракта (УГТ), по данным клинических гайдлайнов последних лет, бесплодным, а также проходящим прегравидарную подготовку парам рекомендован только культуральный анализ эякулята для мужчины и микроскопия нативного мазка для женщины [36, 37]. Однако сегодня, когда в арсенале исследователей и клиницистов уже имеются более точные методы диагностики, достоверно

известно, что культуральный метод не позволяет в полной мере идентифицировать микробный пейзаж органов УГТ, где содержатся некультивируемые микроорганизмы, в том числе лактобактерии [38–40].

ОБСУЖДЕНИЕ

Современная ситуация с воспроизводством населения в нашей стране характеризуется двумя основными тенденциями. Первая — это вступление в репродуктивный возраст девушек, рожденных на рубеже столетий: в конце 1990-х — начале 2000-х годов, в период, когда рождаемость имела очень низкие показатели. Соответственно, число детей, которых могут родить эти девушки, уже не может быть достаточным для закрытия существующего демографического провала. Вторая тенденция — это вступление Российской Федерации в последнюю фазу демографического перехода, начавшегося в 1991 г. при формировании «русского креста» — пересечения кривых рождаемости и смертности со сменой естественного прироста населения на его убыль. Поэтому принято считать, что именно женский фактор занимает основной сегмент в общей структуре бесплодия. В статистических анализах постоянно отмечается многократная разница между показателями бесплодия среди женщин и среди мужчин, представляющая на 2022 г. по стране в среднем соотношение 12:1. Однако важно отметить, что, с одной стороны, происходит недооценка прироста мужской инфертильности: число бесплодных мужчин с 2011 по 2022 г. выросло вдвое, что, несомненно, связано в том числе и со СВО, а также превышает прирост бесплодных женщин, число которых за указанный промежуток лет увеличилось на треть. С другой стороны, имеет место существенный недоучет случаев мужского бесплодия в первичном звене здравоохранения.

Данные об истинной распространенности мужского фактора бесплодия возможно получить лишь после создания специализированной андрологической службы, которая на сегодня в российском здравоохранении отсутствует. По этой же причине приверженность к участию в программах ВРТ мужчин значительно ниже, чем женщин, хотя именно программы ВРТ на сегодня оказывают наибольшее влияние на рост рождаемости. Согласно последнему отчету Российской ассоциации репродукции человека доля циклов ВРТ, окончившихся родами, за 2020 г. составила 72,6%, общее число проведенных циклов — 148 660, а суммарное количество детей, рожденных в 2020 г. благодаря применению ВРТ, — 34 250. Сопоставив последние два числа, можно понять, что ВРТ сегодня не панацея в борьбе с бесплодием и успешное завершение программ происходит примерно в 30% случаев.

Один из аспектов невысокой результативности ВРТ — недостаточная диагностика состояния мужчины на этапе прегравидарной подготовки бесплодной пары перед протоколом ВРТ. Причина все та же — незакрытая брешь в количестве и квалификации специалистов-андрологов. Как результат — низкая выявляемость мужского фактора бесплодия среди населения и скудная осведомленность самих мужчин о возможных причинах бесплодия, но и превентивно — для сохранения возможности отцовства путем более смелого внедрения в практику методик криоконсервации при влиянии неблагоприятных внешних факторов, например для военных, участвующих в СВО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ввиду неблагоприятной демографической ситуации в Российской Федерации, связанной в определенной степени и с участием большого количества молодых фертильных мужчин в СВО, в качестве актуального способа оптимизации уровня рождаемости может быть рассмотрена методика криоконсервации сперматозоидов.

Замораживание спермы позволяет хранить ее в специально созданных условиях в течение многих лет и дает возможность сохранить пациентам собственный биоматериал в случаях, когда предстоит лечение, которое может негативно отразиться на качестве спермы.

Данная технология применима не только для пациентов, страдающих от бесплодия, заболеваний урологического и онкологического профиля, но и для здоровых мужчин, желающих сохранить свой семенной материал превентивно для реализации отсроченного отцовства. В частности, криоконсервация очень актуальна для представителей опасных профессий — спасателей, пожарных, военных.

Литература / References

- Архангельский В.Н., Данилова И.А., Дмитриев Р.В., Хасанова Р.Р. Перспективы демографического развития России до середины века. *Народонаселение*. 2017;20(3):24–36. DOI: 10.26653/1561-7785-2017-3-2.
- Arkhangelsky V.N., Danilova I.A., Dmitriev R.V., Khasanova R.R. Prospects of the demographic development of Russia until the mid-century. *Narodonaselenie [Population]*. 2017;3:24–36 (in Russ.). DOI: 10.26653/1561-7785-2017-3-2.
- Мазитова М.И. Репродуктивное здоровье женщин после эндовидеохирургического лечения гинекологических заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Казань; 2010.
- Mazitova M.I. Reproductive health of women after endovideosurgical treatment of gynecological diseases: thesis. Kazan; 2010 (in Russ.).
- Мазитова М.И., Ляпахин А.Б. Репродуктивное здоровье женщин после трубной беременности. *Трудный пациент*. 2010;8(8):25–26.
- Mazitova M.I., Lyapakhin A.B. Reproductive health of women after tubal pregnancy. *Tрудnyj pacient*. 2010;8(8):25–26.
- Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Демография. (Электронный ресурс.) URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 20.03.2024).
- Federal State Statistics Service (Rosstat). Demographics. (Electronic resource.) URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (access date: 20.03.2024) (in Russ.).
- Barratt C.L.R., Björndahl L., De Jonge C.J. et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update*. 2017;23(6):660–680. DOI: 10.1093/humupd/dmx021.
- Lucas P.A., Page P.R., Phillip R.D., Bennett A.N. The impact of genital trauma on wounded servicemen: qualitative study. *Injury*. 2014;45(05):825–829. DOI: 10.1016/j.injury.2013.12.009.
- Krebs J., Göcking K., Kissling-Niggli M., Pannek J. Cross-sectional study of the sperm quality in semen samples from spinal cord injured men after long-term cryopreservation. *Andrology*. 2015;3:213–219. DOI: 10.1111/andr.12017.
- Szell A.Z., Bierbaum R.C., Hazelrigg W.B., Chetkowski R.J. Live births from frozen human semen stored for 40 years. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30:743–744. DOI: 10.1007/s10815-013-9998-9.
- Borate G.M., Meshram A. Cryopreservation of Sperm: A Review. *Cureus*. 2022;14(11):e31402. DOI: 10.7759/cureus.31402. 36523734.
- Трякин А.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лечению герминогенных опухолей у мужчин. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2021;11(3s2):34. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-34.
- Tryakin A.A., Gladkov O.A., Matveev V.B. et al. Practical recommendations for the treatment of germinogenic tumors in men. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO*. 2021;11(3s2):34 (in Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-34.

11. Howell S., Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:927–943. DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70048-7.
12. Loren A.W., Mangu P.B., Beck L.N. et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31:2500–2510. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2678.
13. Ozimic S., Ban-Franchez H., Stimpfel M. Sperm Cryopreservation Today: Approaches, Efficiency, and Pitfalls. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(6):4716–4734. DOI: 10.3390/cimb45060300.
14. Esteves S.C., Zini A., Coward R.M. et al. Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia.* 2021;53(2):e13874. DOI: 10.1111/and.13874.
15. Tamburrino L., Traini G., Marcellini A. et al. Cryopreservation of Human Spermatozoa: Functional, Molecular and Clinical Aspects. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4656. DOI: 10.3390/ijms24054656.
16. Fainberg J., Kashanian J.A. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-670. DOI: 10.12688/f1000research.17076.1.
17. Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
18. Liu J., Dai Y., Li Y. et al. Analysis of the screening results of 24040 potential sperm donors in a human sperm bank in Henan Province, China: a 14-year retrospective cohort study. *Hum Reprod.* 2021;36:1205–1212. DOI: 10.1093/humrep/deab028.
19. Ombelet W., Van Robays J. Artificial insemination history: hurdles and milestones. *Facts Views Vis Obgyn.* 2015;7(2):137–43. PMID: 26175891.
20. Pomeroy K.O., Comizzoli P., Rushing J.S. et al. The ART of cryopreservation and its changing landscape. *Fertil Steril.* 2022;117(3):469–476. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.01.018.
21. Martini A.E., Doyle J.O. Fertility Preservation Before Deployment: Oocyte and Sperm Freezing in Members of the Active Duty Military. *Semin Reprod Med.* 2019;37(5-06):232–238. DOI: 10.1055/s-0040-1701633.
22. Bocchi F., Benecchi L., Russo F. et al. Early exploratory intervention in scrotal trauma. *Urologia.* 2013;80(2):140–144. DOI: 10.5301/RU.2013.10764.
23. Park J.S., Lee S.J. Testicular injuries-efficacy of the organ injury scale developed by the American association for the surgery of trauma. *Korean J Urology.* 2007;(1):61–65. DOI: 10.4111/kju.2007.48.1.61.
24. Starmer B.Z., Baird A., Lucky M.A. Considerations in fertility preservation in cases of testicular trauma. *BJU Int.* 2018;121(3):466–471. DOI: 10.1111/bju.14084.
25. Di Santo M., Tarozzi N., Nadalini M., Borini A. Human sperm cryopreservation: update on techniques, effect on DNA integrity, and implications for ART. *Adv Urol.* 2012;2012:1–12. DOI: 10.1155/2012/854837.
26. Bielanski A., Vajta G. Risk of contamination of germplasm during cryopreservation and cryobanking in IVF units. *Hum Reprod.* 2009;24:2457–2467. DOI: 10.1093/humrep/dep117.
27. Hu J., Zhao S., Xu C. et al. Liquid nitrogen vapor is comparable to liquid nitrogen for storage of cryopreserved human sperm: evidence from the characteristics of post-thaw human sperm. *Fertil Steril.* 2015;104:1253–1257. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1140.
28. Schulz M., Risopatrón J., Uribe P. et al. Human sperm vitrification: A scientific report. *Andrologia.* 2020;8:1642–1650. DOI: 10.1111/andr.12847.
29. Paoli D., Lombardo F., Lenzi A., Gandini L. Sperm cryopreservation: effects on chromatin structure. *Adv Exp Med Biol.* 2014;791:137–150. DOI: 10.1007/978-1-4614-7783-9_9.
30. Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Шмидт А.А. и др. Криоконсервация репродуктивной ткани — возможность сохранения фертильности (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2020;26(5):99–106. DOI: 10.17116/repro20202605199.
- Yupatov E.Yu., Kurmanbaev T.E., Shmidt A.A. et al. Cryopreservation of reproductive tissue — the possibility of preserving fertility (a review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(5):99–106 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro20202605199.
31. López-Salas N., Vicent-Luna J.M., Imberti S. et al. Looking at the "water-in-deep-eutectic-solvent" system: a dilution range for high performance eutectics. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering.* 2019;7(21):17565–17573. DOI: 10.1021/acssuschemeng.9b05096.
32. Jain M., Rajan R., Hyon S.H., Matsumura K. Hydrogelation of dextran-based polyampholytes with cryoprotective properties via click chemistry. *Biomater Sci.* 2014;2(3):308–317. DOI: 10.1039/c3bm60261c.
33. Iglesias T., Dusinska M., El Yamani N. et al. In vitro evaluation of the genotoxicity of poly (anhydride) nanoparticles designed for oral drug delivery. *Int J Pharm.* 2017;523(1):418–426. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.03.016.
34. Pollock K., Yu G., Moller-Trane R. et al. Combinations of osmolytes, including monosaccharides, disaccharides, and sugar alcohols act in concert during cryopreservation to improve mesenchymal stromal cell survival. *Tissue Eng Part C Methods.* 2016;22(11):999–1008. DOI: 10.1089/ten.TEC.2016.0284.
35. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Общероссийской общественной организации «Российская Ассоциация Репродукции Человека». Отчет за 2021 год. *Проблемы репродукции.* 2023;29(6):25–40. DOI: 10.17116/repro20232906125.
- Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. ART Register of RAHR, 2021. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2023;29(6):25–40 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro20232906125.
36. Dohle G.R., Colpi G.M., Hargreave T.B. et al. EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol.* 2005;48(5):703–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.06.002.
37. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: Медфорум; 2018. Urology. Russian clinical guidelines. Edited by Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Y. Pushkar. M.: Medforum; 2018 (in Russ.).
38. Почерников Д.Г., Галкина И.С., Постовойтенко Н.Т., Герасимов А.М. Сравнительный анализ биотопа эякулята и цервикального канала методом ПЦР-РВ с тестами «Андрофлор» и «Фемофлор» в супружеских парах. *Вестник РГМУ.* 2017;2:37–41. DOI: 10.24075/brsmu.2017-02-05.
- Pochernikov D.G., Galkina I.S., Postovaitenko N.T., Gerasimov A.M. Comparative analysis of the biotope of ejaculate and cervical canal by PCR-RV with "Androflor" and "Femoflor" tests in married couples. *Bulletin of RSMU.* 2017;2:37–41 (in Russ.). DOI: 10.24075/brsmu.2017-02-05.
39. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Иванов А.В. и др. Микробиота эякулята: кластерный анализ результатов, полученных при исследовании методом ПЦР-РВ. *Вестник РГМУ.* 2020;5:66–73. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.06410.
- Voroshilina E.S., Zornikov D.L., Ivanov A.V. et al. Microbiota of ejaculate: cluster analysis of the results obtained during the PCR-RV study. *Bulletin of RSMU.* 2020;5:66–73. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.06410.
40. Боровец С.Ю. Диагностическая значимость исследования микрофлоры эякулята у больных хроническим бактериальным простатитом методом PCR-RT «Андрофлор». *Урологические ведомости.* 2019;9(1s):22–23.
- Borovets S.Y. Diagnostic significance of the study of the microflora of ejaculate in patients with chronic bacterial prostatitis by PCR-RT "Androflor" method. *Urologicheskie ведомости.* 2019;9(1s):22–23.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Фаниев Михаил Владимирович — д.м.н., доцент кафедры эндоскопической урологии ФПКМР МИ Российского университета дружбы народов; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0002-7323-3126.

Прокопьев Ярослав Валерьевич — к.м.н., доцент кафедры урологии и нефрологии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштары, д. 11; ORCID iD 0000-0002-4345-127X.

Кадыров Зиератшо Абдуллоевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии ФПКМР МИ Российского университета дружбы народов; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0002-1108-8138.

Фаустова Карина Валерьевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии КГМА — филиал

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштари, д. 11; ORCID iD 0000-0001-8702-0159.

Черепнев Георгий Валентинович — д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштари, д. 11; ORCID iD 0000-0001-7924-8356.

Мазитова Мадина Ирековна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштари, д. 11; ORCID iD 0000-0002-9608-2076.

Антропова Елена Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштари, д. 11; ORCID iD 0000-0003-4259-5615.

Контактная информация: Фаустова Карина Валерьевна, e-mail: faustova_rina@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.04.2024.

Поступила после рецензирования 18.04.2024.

Принята в печать 30.04.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Mikhail V. Faniev — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Endoscopic Urology, Medical Institute of the RUDN University; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7323-3126.

Yaroslav V. Prokopyev — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Urology and Nephrology, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11, Mushtari str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4345-127X.

Zieratsho A. Kadyrov — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Endoscopic Urology, Medical Institute of the RUDN University; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1108-8138.

Karina V. Faustova — Clinical Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11, Mushtari str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8702-0159.

Georgy V. Cherepnev — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11, Mushtari str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7924-8356.

Madina I. Mazitova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11, Mushtari str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9608-2076.

Elena Yu. Antropova — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Urology and Nephrology, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11, Mushtari str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4259-5615.

Contact information: Karina V. Faustova, e-mail: faustova_rina@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 11.04.2024.

Revised 18.04.2024.

Accepted 30.04.2024.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-6

Хронический простатит, ассоциированный с герпесвирусами

З.А. Кадыров, Ш.В. Рамишвили, В.С. Степанов, А.В. Игнатьев, Ш.Г. Машанеишвили

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Среди микроорганизмов наиболее распространенными являются герпесвирусы, которые из-за своих биологических свойств способны поражать многие органы и системы, включая репродуктивные органы, вызывая в некоторых случаях развитие бесплодия и угрожающие жизни генерализованные инфекции. Среди множества герпесвирусов выделяют 9, передающихся от человека: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа, вирус варицелла-зостер, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, вирусы герпеса 6, 7, 8-го типа, а также обезьяний герпесвирус В последние десятилетия идет интенсивное исследование их роли в поражении мужских половых органов, в том числе предстательной железы. Авторами предпринята попытка оценить возможную связь герпесвирусов с симптомами хронического простатита и бесплодием, для чего был проведен поиск в базе данных Pubmed по поисковым запросам: *human papillomavirus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, herpes virus 1, 2, 6, sexual transmission, sperm, prostatitis*. Эпидемиологические исследования возможной связи герпесвирусов с симптомами хронического простатита (ХП) / синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) у молодых мужчин показали, что вирусы могут проникать в половые органы при половом контакте или системным путем. Однако некоторые из них не повреждают органы мужских половых путей, а скорее, воздействуют на сперматозоиды, что приводит к бесплодию. Несмотря на противоречивые единичные исследования, в большинстве работ отмечается роль герпесвирусов в поражении репродуктивных органов у мужчин, включая предстательную железу, с нарушением сперматогенеза и развитием бесплодия. Таким образом, больные с ХП/СХТБ должны обследоваться на предмет выявления герпесвирусов, так как, наряду с типичными возбудителями, в развитии простатита определенную роль могут играть и атипичные, некультивируемые, внутриклеточные, а также возбудители вирусной этиологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: герпесвирусы, вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1-го типа, вирус простого герпеса 2-го типа, вирус герпеса человека 6-го типа, вирус папилломы человека, хронический простатит, бесплодие.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кадыров З.А., Рамишвили Ш.В., Степанов В.С., Игнатьев А.В., Машанеишвили Ш.Г. Хронический простатит, ассоциированный с герпесвирусами. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(4):221–227. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-6.

Chronic prostatitis associated with herpesviruses

Z.A. Kadyrov, Sh.V. Ramishvili, V.S. Stepanov, A.V. Ignatiev, Sh.G. Mashaneishvili

RUDN University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The most common microorganisms are herpesviruses, which are capable of infecting many organs and systems, including reproductive organs (due to their biological properties) causing in some cases the occurrence of infertility and life-threatening generalized infections. Among the many herpesviruses, there are 9 that are transmitted from humans: herpes simplex viruses types 1 and 2, varicella-zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes viruses types 6, 7, 8, as well as macacine herpesvirus 1.

In recent decades, there has been intensive research into their role in damage to the male reproductive system, including the prostate gland. The authors attempted to assess the possible association of herpesviruses with symptoms of chronic prostatitis and infertility, for which a search was conducted in the Pubmed database for the following search query: *human papillomavirus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, herpes virus 1, 2, 6, sexual transmission, sperm, prostatitis*. Epidemiological studies concerning the possible association of herpesviruses with chronic prostatitis (CP) / chronic pelvic pain syndrome (CPPS) symptoms in young men have shown that viruses can enter the genital organs through sexual contact or a systemic route. However, some of them do not damage the male reproductive system organs, but rather affect sperm cells, leading to infertility. Despite the contradictory isolated studies, most of them indicated the role of herpesviruses in the damage to the male reproductive system, including the prostate gland, with spermatogenesis disorder and infertility occurrence. Thus, patients with CP/CPPS should be examined for the herpesvirus detection, since atypical, uncultivated, intracellular, as well as viral pathogens (along with typical pathogens) can play a role in the prostatitis progression.

KEYWORDS: herpesviruses, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, human herpesvirus type 6, human papillomavirus, chronic prostatitis, infertility.

FOR CITATION: Kadyrov Z.A., Ramishvili Sh.V., Stepanov V.S., Ignatiev A.V., Mashaneishvili Sh.G. Chronic prostatitis associated with herpesviruses. Russian Medical Inquiry. 2024;8(4):221–227 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-6.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический простатит (ХП) является наиболее распространенным урологическим диагнозом у мужчин моложе 50 лет и третьим по частоте диагностируемым мужским урологическим заболеванием, на которое приходится до 25% всех амбулаторных консультаций и амбулаторных

посещений в урологии. По оценкам исследователей, данным заболеванием страдают 5% всех мужчин в возрасте от 20 до 50 лет [1–3]. ХП / синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) является социально значимым заболеванием у мужчин репродуктивного и трудоспособного возраста [2]. ХП оказывает негативное влияние на каче-

ство жизни, как и другие серьезные хронические заболевания, например сахарный диабет [4]. Несмотря на то, что ХП широко распространен в клинической практике, его часто неправильно диагностируют, классифицируют и лечат, что приводит к продолжительной заболеваемости, длительным симптомам и общей неудовлетворенности пациентов. Понимание классификации, оценки и оптимального ведения различных типов ХП необходимо на всех уровнях для улучшения результатов. Раннее распознавание и правильная клиническая классификация с быстрым и надлежащим лечением улучшают исходы и сводят к минимуму заболеваемость [3, 5]. Особенно это касается хронического бактериального простатита — категория II по классификации Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health, NIH), который имеет идентифицируемого возбудителя [2, 3, 6–8].

Широкий спектр клинических проявлений и непредсказуемая реакция на лечение указывают на многофакторную этиологию ХП/СХТБ, включая анатомические изменения, генетическую предрасположенность, аномальный иммунный ответ, нейровоспаление, измененные защитные механизмы организма, дисфункциональное мочеиспускание, внутривоспалительный рефлюкс мочи, токсические или воспалительные воздействия химических веществ или лекарственных препаратов, нейроэндокринные нарушения, миофасциальные расстройства тазового дна и психологические факторы [2, 3]. В основе подклассификации ХП/СХТБ, основанной на предположении, что симптомы, связанные с инфекцией или воспалением, имеют разную этиологию, лежит воспалительный процесс. Исходя из этого, ХП/СХТБ, в зависимости от наличия или отсутствия лейкоцитов в моче, семенной жидкости или секрете простаты, подразделяется на воспалительные и невоспалительные категории [3].

Благодаря использованию технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР) появилась возможность выявить атипичные организмы, такие как *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis*, микоплазма и *Chlamydia trachomatis*, а также вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) и цитомегаловирус (ЦМВ), которые невозможно выявить обычным путем посева мочи или другими существующими методами. Таким образом, эти микроорганизмы тоже являются мишенью для лечения, но ответ на специфическую антибактериальную терапию не всегда предсказуем [3].

Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор этиология и патогенез ХП/СХТБ не до конца изучены, в этой связи проблема лечения заболевания остается, и необходимо использовать персонализированную тактику. С другой стороны, из-за отсутствия результативных и обоснованных методов терапии при ХП/СХТБ специалисты используют разный спектр лекарственных препаратов, включая антибиотики, α -блокаторы и нестероидные противовоспалительные средства [3, 9, 10]. Доказательством служит анализ 28 опубликованных рандомизированных контролируемых исследований, который проведен G. Magistro et al. [2] и в котором зафиксировано, что только комбинации антибактериальных препаратов с α -блокаторами, противовоспалительными и другими препаратами могут дать положительный эффект.

Нами предпринята попытка оценить возможную связь герпесвирусов с симптомами ХП и бесплодием, для чего был проведен поиск в базе данных Pubmed по поисковым выражениям: *human papillomavirus*, *Epstein-Barr virus*, *cytomegalovirus*, *herpes virus 1, 2, 6*, *sexual transmission*, *sperm*, *prostatitis*.

Диагностика ХП

По мнению ряда авторов, существующие методы лабораторного исследования не отвечают современным требованиям, так как спектр определяемых микроорганизмов ограничен [6, 7, 9, 11, 12].

По данным А.А. Бреусова и соавт. [13], под маской хронического абактериального простатита нередко скрывается заболевание, возбудителями которого являются внутриклеточные микроорганизмы и вирусы. Авторы обследовали с использованием молекулярно-генетического метода 58 больных с длительно существующим простатитом и отрицательным посевом секрета простаты (ХП категории IIIa по классификации NIH). У семи пациентов обнаружили, наряду с уреаптогенами, вирус герпеса в сочетании с другими внутриклеточными паразитами, у двоих — вирус герпеса и ВПЧ, у троих — ВПЧ в сочетании с другими внутриклеточными паразитами. У восьми пациентов урогенитальный герпес проявлялся характерными высыпаниями, а у одного выявлена латентная форма инфекции. Авторы рекомендовали больным ХП категории III по классификации NIH обследование на внутриклеточные инфекции и вирусы, которые также могут поддерживать воспаление простаты. Таким образом, одной из проблем остается этиологическая роль вирусов в развитии ХП как труднодоказуемая и недостаточно изученная, что связано со сложностями диагностики вирусного простатита, так как достоверных методов обнаружения вируса в предстательной железе не существует [9]. Все сказанное выше способствует изменению методологии проведения таких исследований и поиску новых, более совершенных методик.

В современных условиях обследование больных ХП проводится в соответствии с алгоритмом, рекомендованным Российским обществом урологов [14], Европейской урологической ассоциацией [15] и Стандартом первичной медико-санитарной помощи при ХП¹ [9, 16]. Клиническое обследование включает в себя применение опросника NIH-CPSI, позволяющего оценить характеристики боли и симптомы нижних мочевых путей, а также эффективность проведенного лечения [9, 14, 15]. Лабораторная диагностика включает в себя общий анализ и посев мочи, исключение инфекций, передаваемых половым путем (*C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis* и др.), микроскопию секрета простаты или первой порции мочи, полученной после массажа предстательной железы; культуральные исследования секрета предстательной железы или мочи, полученной после массажа предстательной железы, и/или спермы, а также урофлоуметрию и определение остаточной мочи; 4-стаканную пробу (по Е.М. Meares и Т.А. Stamey) [9, 14, 15].

Ведущую роль в диагностике ХП играет посев секрета простаты, от результата которого зависит дальнейшая тактика лечения больного. Однако стоит признать, что этиология абактериального ХП/СХТБ (категория III по классифика-

¹ Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при хроническом простатите (обследование в целях установления диагноза и лечения). Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1673н. Собрание законодательства Российской Федерации. 2011;48:6724; 2012;26:3442, 3446. (Электронный ресурс.) URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145354/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdaddd5f18 (дата обращения: 09.02.2024).

ции НИН) изучена недостаточно, в связи с чем в настоящее время «золотого стандарта» диагностического теста и оптимального алгоритма лечения ХП/СХТБ категории III по НИН не существует, так как наряду с типичными возбудителями в развитии простатита определенную роль могут играть и атипичные, некультивируемые, внутриклеточные, а также возбудители вирусной этиологии [11, 12, 17–20]. Недооценка указанных выше микроорганизмов (в том числе вирусов) как этиологического фактора хронического воспалительного процесса простаты может привести к хронизации заболевания, неудачам в лечении и развитию бесплодия. Одним из методов, позволяющим расширить возможности диагностики хронического абактериального простатита и исследовать вклад вирусов в развитие патологии, является хромато-масс-спектрометрия, разработанная в РФ д.б.н. Г.А. Осиповым [9, 21].

РОЛЬ ГЕРПЕСВИРУСОВ В РАЗВИТИИ ХП

О вирусной этиологии рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей и эффективности рекомбинантного интерферона α -2b с антиоксидантами (Виферон[®], суппозитории ректальные 3 млн МЕ 2 р/сут, в течение 30 дней) в лечении рецидивирующего хронического бактериального простатита сообщили Х.С. Ибишев и соавт. [22, 23]. Дальнейшие клинические исследования препарата Виферон[®] будут способствовать формированию нового подхода к лечению хронических инфекций урогенитального тракта.

А.А. Бреусов и соавт. [13] среди 58 больных хроническим абактериальным простатитом зарегистрировали 9 случаев инфекции *virus Herpes*, выявленных молекулярно-генетическими методами при отрицательном посеве секрета простаты и положительном результате противовирусной терапии.

Н. Afrakhteh et al. [20] изучали частоту заражения вирусом гепатита В, ВПЧ, вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ) и ВПГ, исследуя методом ПЦР образцы спермы 150 фертильных и 200 бесплодных мужчин. Результаты показали, что 16 (8%) образцов от бесплодных мужчин и 5 (3,3%) образцов от фертильных мужчин были положительными на вирус гепатита В, при этом различия не были статистически значимыми ($p=0,069$). Только один образец фертильных участников был положительным на ВПЧ. Ни один из образцов спермы бесплодных или фертильных групп не был положительным на наличие ВЭБ или ВПГ. Авторы пришли к заключению, что вирусы гепатита В, ВПЧ, ВЭБ и ВПГ, возможно, не связаны с мужским бесплодием, и рекомендовали дальнейшие исследования для выяснения роли этих вирусов в бесплодии.

В обзоре R. Guiton et al. [24] зафиксировано, что причиной мужского бесплодия, наряду с врожденными или приобретенными аномалиями мочеполовой системы, генетическими и эндокринными нарушениями, злокачественными новообразованиями или иммунологическими факторами, могут быть вирусы, которые вызывают воспалительные поражения репродуктивных органов. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 30 вирусов, бактерий и паразитов передаются половым путем. Восемь из этих патогенов (вирус гепатита В, ВПГ, ВИЧ, ВПЧ, *Treponema pallidum*, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и *Trichomonas vaginalis*) ответственны за заболевания, передающиеся половым путем, которые имеют наибольшую распространенность во всем мире [24]. Однако,

по мнению авторов, бесплодие также может быть вызвано переносимыми через кровь патогенами, например вирусом гепатита В, или комменсальными организмами, такими как кишечная палочка или золотистый стафилококк. Некоторые исследования указывают на частоту от 6 до 18% бесплодных мужчин с инфекциями половых путей [8], но эту частоту довольно трудно оценить из-за различий в определении бесплодия в разных регионах мира [24]. R. Guiton et al. [24] предположили, что вирусы могут проникать в половые органы при половом контакте или системным путем. Однако некоторые из них не повреждают органы мужских половых путей, а, скорее, воздействуют на сперматозоиды, что приводит к бесплодию.

На сегодняшний день существуют противоречивые данные о возможной взаимосвязи ХП/СХТБ и ВПЧ [25, 26]. Так, R. Bartoletti et al. [27] проводили подобное исследование среди молодых мужчин, живущих половой жизнью и имеющих симптомы простатита. ВПЧ был выявлен у 814 (27,7%) из 2938 пациентов с симптомами простатита и у 292 (27%) из 1081 здорового мужчины из группы контроля. В связи с этим исследователи сделали вывод об отсутствии связи между симптомами простатита и ВПЧ, а также о высокой распространенности бессимптомной ВПЧ-инфекции среди молодых гетеросексуальных мужчин.

По данным ряда исследований инфекция, вызванная ВПЧ, является одним из наиболее распространенных вирусных заболеваний, передающихся половым путем, во всем мире [24, 28]. ДНК вируса (как высокого, так и низкого канцерогенного риска) была идентифицирована во всех мужских половых путях: от полового члена и мочеиспускательного канала до яичек, придатка яичка и семявыводящего протока, и даже до предстательной железы [24, 29]. Было показано, что персистенция ВПЧ в образцах полового члена была значительно выше, чем в образцах спермы, и что онкогенные генитальные ВПЧ с большей вероятностью сохранялись в течение 6 мес. или дольше, чем неонкогенные ВПЧ [30]. Более того, распространенность ВПЧ в сперме у бесплодных мужчин была выше, чем в общей популяции [24]. Бесплодие, скорее всего, является результатом измененных параметров сперматозоидов, как это описано в многочисленных исследованиях. Об этом свидетельствуют низкий показатель морфологии сперматозоидов и повышенный индекс фрагментации ДНК сперматозоидов, однако снижение прогрессивной подвижности сперматозоидов все еще остается спорным [24].

P. Jain et al. [19] изучали связь между инфекцией, вызванной ВПЧ, и ХП/СХТБ. Среди больных ХП/СХТБ у 26 (52%) выявили положительный результат на ВПЧ по сравнению с 6 (12%) в контрольной группе сексуально активными мужчинами с первичным бесплодием, не имевшими симптомов (отношение рисков 0,43, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,3–0,62, $p<0,001$). Онкогенный подтип ВПЧ-18 не был обнаружен ни в одной из исследуемых групп. Авторы пришли к выводу, что заражение подтипом ВПЧ-16 можно рассматривать как фактор риска развития ХП/СХТБ у индийских мужчин в возрасте до 50 лет.

В.П. Ковальк и соавт. [17, 31–35] изучали герпесвирусы человека (ЦМВ, ВЭБ и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6)), выделенные из биологических образцов, взятых из урогенитального тракта (соскоб из уретры, эякулят и секрет простаты) у 101 пациента с ХП/СХТБ категории III по НИН. Количественный анализ ДНК вирусов проводили методом ПЦР. В основной группе у 37,6% пациентов об-

наружены ДНК герпесвирусов, среди которых чаще всего (52%) встречался ВГЧ-6. При исследовании биологического материала из трех источников максимальное значение концентрации вирусной ДНК было определено в соскобе из уретры и составило 3 703 900 копий/мл. У 63 пациентов, представляющих контрольную группу, ни в одном из образцов вирусная ДНК не была обнаружена. Таким образом, выявление герпесвирусов в урогенитальном тракте пациентов с абактериальным ХП/СХТБ указывает на возможность участия вирусных инфекций в этиологии данного заболевания. Наличие ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 и ВПЧ высокого канцерогенного риска у мужчин с заболеваниями урогенитальной системы зафиксировано в 3,9, 6,4, 10,3 и 14,6% случаев соответственно, и эти вирусы в контрольной группе здоровых мужчин не обнаружены. При этом клиническая картина ХП, при обнаружении ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 и ВПЧ высокого канцерогенного риска, сопровождалась частыми курсами лечения ХП (36,9%), частыми инфекциями половых путей — ИППП (45,6%), наличием субклинической депрессии (70,9%) и тревоги (28,1%). Авторы отметили достоверное снижение клинических симптомов и вирусной нагрузки после проведенного противовирусного лечения. В другой работе исследователи провели лечение ХП/СХТБ, ассоциированных с ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 у двух групп: в I группу вошли пациенты с герпесвирус-ассоциированным ХП/СХТБ, во II — пациенты без герпесвирусов (группа сравнения). Терапия валацикловиром и препаратом интерферона α -2b с антиоксидантами (Виферон® суппозитории ректальные 1 млн МЕ 1 р/сут в течение 20 и 30 дней) привела к статистически значимому эффекту: количество вирусоположительных проб снизилось до 18 (на 77,5%). Таким образом, терапия комбинацией валацикловира и препарата интерферона α -2b с антиоксидантами привела к элиминации ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 из 77,5% проб, а терапия интерфероном α -2b с антиоксидантами, тамсулозином и диклофенаком — из 56,2% проб. Различия вирусологической эффективности терапии являлись статистически значимыми ($p=0,028$) [32].

Вирусы простого герпеса, инфицируя урогенитальные пути, нередко ухудшают качество спермы и могут быть причиной дисфункции органов малого таза [36–38]. В последние два десятилетия основное внимание в качестве потенциальных патогенов уделяют вирусу простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) и ВПГ-2, широко распространенным в популяции и передающимся половым путем. Доказано, что они поражают многие органы и системы, и особенно велика их роль в поражении половой системы, в частности у ВПГ-2 около 80% случаев и ВПГ-1 — 20% случаев. Клиническая картина и репродуктивные нарушения у мужчин, вызванные ВПГ-1 и ВПГ-2, зависят от поражения уретры и внутренних половых органов (яичек с придатками, семявыносящих протоков, семенных пузырьков, предстательной железы) путем формирования воспалительных очагов, а также сенсорных ганглиев вегетативной нервной системы, ответственной за эрекцию и эякуляторную функцию. Описаны нарушения функции репродуктивных органов вплоть до развития бесплодия [33, 35, 39, 40]. ВПГ-1 передается при оральном контакте и вызывает инфекции слизистых оболочек ротоглотки (оральный герпес), хотя он также может вызывать генитальный герпес. ВПГ-2 в основном передается половым путем, вызывает генитальный герпес, поражающий более 49 млн человек в возрасте 15–49 лет во всем мире [24, 40]. Генитальные инфекции ВПГ-1, хотя и менее частые, чем инфекции ВПГ-2, могут

вызывать уретрит и выделения из уретры, а также эпидидимоорхит, который является редким проявлением инфекции ВПГ-1, наблюдаемым у пациентов с тяжелым сепсисом [24, 41, 42]. Было показано, что ВПГ-2 инфицирует пенис и мочеиспускательный канал, вызывая уретрит и пузырьки полового члена, но он также поражает яичко. Крупномасштабное когортное исследование показало, что боль, зуд, дизурия и выделения из уретры были основными местными симптомами, наблюдаемыми после первичной инфекции ВПГ-2. Это были те же симптомы, что и при вторичных инфекциях, но доля мужчин с дизурией и выделениями из уретры уменьшилась [24]. Более того, M.S. Bowman et al. [43] описали редкое проявление инфекции ВПГ-2 в виде бородавчатых поражений полового члена, которые наблюдались почти исключительно у пациентов с ослабленным иммунитетом, и особенно у ВИЧ-инфицированных. ДНК ВПГ-2 также была выявлена в секрете предстательной железы мужчин, страдающих ХП [24]. Наконец, тот факт, что инфекция ВПГ вызывает мужское бесплодие, спорен, поскольку в некоторых исследованиях упоминается возможное нарушение функций предстательной железы и придатка яичка у инфицированных мужчин или снижение плотности и подвижности сперматозоидов (а также их низкое количество [44]), в то время как в других это не отмечается [45].

Электронной микроскопией эякулята обнаружены сперматозоиды, содержащие нуклеокапсиды ВПГ различной степени зрелости, и они могут инфицировать сперматозоиды, нарушать сперматогенез. Среди супружеских пар, имеющих генитальный герпес, наблюдается большая частота невынашивания беременности по сравнению со здоровыми супругами [46]. Поэтому предлагаются дальнейшие исследования по изучению роли герпесвирусов в патоспермии.

Исследователи [47, 48] отмечают, что мужское бесплодие может быть вызвано различными микроорганизмами, хотя прямое воздействие бактериальных и вирусных инфекций все еще обсуждается. Основываясь на результатах девяти исследований, изучающих распространенность ВПЧ, ВПГ-1, ВПГ-2 и ВПГ-1–2 у бесплодных мужчин, авторы зафиксировали их частоту до 15% (95% ДИ 9–21). Связь между человеческим ЦМВ, ЦМВ, ВПЧ и мужским бесплодием оценивалась в шести исследованиях «случай — контроль». Соотношение случаев мужского бесплодия, вызванного этими вирусами (1,09–4,59), было в 2,24 раза выше, чем у мужчин без вирусов. Данные о связи ВПЧ и мужского бесплодия противоречивы. Выявлено, что количество и подвижность сперматозоидов у пациентов с положительным результатом на ВПЧ были значительно снижены, что приводило к снижению частоты наступления беременности и увеличению частоты аборт по сравнению с неинфицированными.

S.K. Tan et al. [18] представили клиническое наблюдение развития воспалительных изменений предстательной железы, обусловленных ЦМВ-инфекцией, развившейся у реципиента трансплантата почки, прошедшего шестимесячную профилактику данной инфекции за 4 нед. до постановки диагноза. Через 7 мес. после трансплантации у пациента были обнаружены инфекция мочевыводящих путей, умеренный гидронефроз пересаженной почки и тяжелый гидронефроз нативной левой почки и мочеточника. Пациенту была выполнена нативная левосторонняя нефрэктомия и трансуретральная резекция предстательной железы. Гистопатологическое исследование тканей почек и предстательной железы

выявило включения, характерные для инвазивной ЦМВ-инфекции. Данный клинический случай подчеркивает, что ЦМВ может распространяться за пределы почечного аллотрансплантата и поражать другие отделы мочеполового тракта.

Как уже было сказано выше, идентификация вирусов у больных ХП представляет сложную проблему. Это связано с трудностями диагностики, так как достоверных методов обнаружения вируса в предстательной железе не существует [9, 21, 49–51]. Метод ПЦР в реальном времени позволяет проводить исследование всего 24 микроорганизмов без определения вирусов, что ограничивает его возможности [9, 49]. Стандартными культуральными способами определения бактериологической обсемененности мочи, секрета предстательной железы и эякулята факультативными анаэробными и неклостридиальными анаэробными бактериями невозможно определить наличие вирусов [9].

При определении ДНК ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ ВГЧ-6 методом ПЦР в реальном времени в эякулятах и секрете простаты В.П. Ковалык и соавт. [50] выявили наличие ДНК вирусов герпеса у 20 из 58 пациентов. Недостатком указанного исследования явилось то, что наиболее распространенные герпесвирусы, ассоциированные с генитальным герпесом и простатитом, а именно ВПГ-1 и ВПГ-2, не были обнаружены ни до, ни после лечения. Авторы объясняют это либо низкой концентрацией ВПГ-1 и ВПГ-2 в эякуляте, либо недостаточно высокой чувствительностью наборов для детекции вирусной ДНК, либо состоянием латенции ВПГ-1 и ВПГ-2, при котором вирус находится в нервных клетках в эпизодном состоянии и не реплицируется.

Диагностика ХП методом высокопроизводительного секвенирования ДНК является новым, современным направлением и позволяет определить микроорганизмы (бактерии, грибы, вирусы) [2]. Однако недостаточное количество оборудования и высокая стоимость исследования в настоящее время ограничивают возможности широкого использования данного метода.

В связи с этим наибольший интерес представляют работы Г.А. Осипова и соавт. [9, 21], которые предложили метод хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров. В его основе лежит высокоточное определение присутствия молекулярных признаков микроорганизмов из числа их клеточных липидов — высших жирных кислот, альдегидов, спиртов и стеролов — в анализируемой пробе. Определение проводится высокочувствительным и селективным методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии, позволяющим одновременно измерять более сотни микробных маркеров непосредственно в анализируемом материале (кровь, моча, биоптат, пунктат и другие биологические жидкости и ткани) без предварительного посева на питательные среды или использования тестовых биохимических материалов [9, 21].

Метод хромато-масс-спектрометрии лишен недостатков классических методов идентификации и дифференциации. Так, в отличие от бактериологических исследований отсутствуют стадии повторных пересевов и биохимических тестов, которые особенно сложны, трудоемки и длительны. Нет необходимости в получении чистой культуры; возможна идентификация некультивируемых форм микроорганизмов. В отличие от иммуносерологических исследований это прямой метод, поэтому отсутствуют ошибочные определения, связанные с индивидуальными вариациями

иммунного ответа; он также более чувствительный. В отличие от молекулярно-биологических методов данный метод дает адекватную количественную оценку. Также он менее затратный, для его реализации используются доступные любым лабораториям химические реактивы и методики пробоподготовки [21, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные исследований ХП последних 5–10 лет свидетельствуют о его широкой распространенности. Хронический бактериальный простатит вызывается определенным возбудителем, а изучение ХП/СХТБ свидетельствует о его многофакторной этиологии и патогенезе, в котором роль микроорганизмов не до конца ясна. Вместе с тем ХП/СХТБ характеризуется частыми рецидивами, тенденцией к хронизации, что обуславливает необходимость своевременной и достоверной диагностики. Существующие на сегодня методы диагностики ХП, особенно абактериальной природы, являются недостаточно чувствительными и не всегда выявляют этиологический фактор ввиду ограниченности определения микробной ассоциации, что делает актуальным поиск новых методов. Недооценка внутриклеточных возбудителей (особенно вирусов) как этиологического фактора ХП и воспалительного процесса в других половых органах может привести к хронизации заболевания, неудачам в лечении. В частности, одной из проблем является роль ВПГ в поражении мужских половых органов, так как способы выявления его в тканях предстательной железы значительно затруднены. В доступной литературе не определена роль хромато-масс-спектрометрии, позволяющей выделить более широкий спектр микробов, в том числе вирусов и других возбудителей, при диагностике ХП/СХТБ у мужчин. Соответственно, дальнейшие исследования в этой области медицины актуальны и необходимы. ▲

Литература / References

1. 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. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12.
2. Apolikhin O.I., Komarova V.A., Nikushina A.A., Sivkov A.V. Diseases prostate gland in the Russian Federation: statistical data 2008–2017. *Experimental and clinical urology*. 2019;2:4–13 (in Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12.
3. Magistro G., Wagenlehner F.M.E., Pilatz A. Chronische Prostatitis/chronisches Beckenschmerzsyndrom. *Urologie*. 2023;62(6):590–596 (in German). DOI: 10.1007/s00120-023-02089-2.
4. Pendegast H.J., Leslie S.W., Rosario D.J. Chronic Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome in Men. *StatPearls: Treasure Island*; 2024.
5. Khan F.U., Ihsan A.U., Khan H.U. et al. Comprehensive overview of prostatitis. *Biomed Pharmacother*. 2017;94:1064–1076. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.08.016.
6. Nickel J.C. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: it is time to change our management and research strategy. *BJU Int*. 2020;125(4):479–480. DOI: 10.1111/bju.15036.
7. Коган М.И., Набока Ю.Л., Исмаилов Р.С. Микробиота секрета простаты: сравнительный анализ хронического простатита категорий II и IIIA. *Урология*. 2020;2:16–22. DOI: 10.18565/urology.2020.2.16-22.
8. Kogan M.I., Naboka Yu.L., Ismailov R.S. Microbiota of prostate secretion: comparative analysis of chronic prostatitis of categories II and IIIA. *Urologiya*. 2020;2:16–22 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.2.16-22.
9. Коган М.И., Ибишев Х.С., Набока Ю.Л. и др. Расширенное бактериологическое исследование как ключ к пересмотру антибактериальной терапии хронического бактериального простатита. *Урология*. 2023;1:5–11. DOI: 10.18565/urology.2023.1.5-11.
10. Kogan M.I., Ibishev Kh.S., Naboka Yu.L. et al. Extended bacteriological research as the key to revising antibacterial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Urologiya*. 2023;1:5–11 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2023.1.5-11.

8. Bavier N.G., Silberman M. Acute Bacterial Prostatitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
9. Кадыров З.А., Степанов В.С., Рамишвили Ш.В., Машанеишвили Ш.Г. Диагностика хронического абактериального простатита. *Андрология и генитальная хирургия*. 2019;20(3):36–42. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-3-36-42.
- Kadyrov Z.A., Stepanov V.S., Ramishvili Sh.V., Mashaneishvili Sh.G. Diagnostics of chronic nonbacterial prostatitis. *Andrology and Genital Surgery*. 2019;20(3):36–42 (in Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-3-36-42.
10. Самуйлова И.Н. Урология. Стандарты медицинской помощи. Критерии оценки качества. Фармакологический справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
- Samuylova I.N. Standards of medical care. Quality assessment criteria. Formulary. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).
11. Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Брижатюк Е.В., Холтобин Д.П. Парадоксы простатита. В кн.: Инфекции и воспаления в урологии. Под ред. Глыбочко П.В., Когана М.И., Набока Ю.Л. М.: Медфорум; 2019:731–757.
- Kul'chavenya Ye.V., Shevchenko S.Yu., Brizhatyuk Ye.V., Kholto bin D.P. Paradoxes of prostatitis. In: Infections and inflammation in urology. Glybochko P.V., Kogan M.I., Naboka Yu.L., eds. M.: Medforum; 2019:731–757 (in Russ.).
12. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Холтобин Д.П., Чередниченко А.Г. Микробиота секрета простаты: сравнительный анализ хронического простатита категорий II и IIIA. *Урология*. 2021;2:32–39. DOI: 10.18565/urology.2021.2.32-39.
- Kul'chavenya Ye.V., Brizhatyuk Ye.V., Kholto bin D.P., Cherednichenko A.G. Microbiota of prostate secretion: comparative analysis of chronic prostatitis of categories II and IIIA. *Urologiya*. 2021;2:32–39 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2021.2.32-39.
13. Бреусов А.А., Кульчавеня Е.В., Чередниченко А.Г., Стовбун С.В. Что скрывается за диагнозом абактериальный простатит? *Вестник урологии*. 2017;5(2):34–41. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-2-34-41.
- Breusoff A.A., Kulchavenya E.V., Cherednichenko A.G., Stovbun S.V. What does abacterial prostatitis hide? *Urology Herald*. 2017;5(2):34–41 (in Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-2-34-41.
14. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Аляева Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкаря Д.Ю. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
- Urology. Russian clinical guidelines. Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu., eds. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
15. Engeler D.S., Baranowski A.P., Berghmans B. et al. Chronic Pelvic Pain. EAU Guidelines. (Electronic resource.) URL: https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Chronic-Pelvic-Pain-2022_2022-03-29-084111_kpbq.pdf (access date: 11.04.2024).
16. Винник Ю.Ю. Современное представление о роли инфекции, передаваемой половым путем, в развитии урогенитальной патологии у мужчин. *РМЖ*. 2019;2:32–38.
- Vinnik Yu.Yu. A modern understanding of the role of sexually transmitted infections, in the development of urogenital pathology in men. *RMJ*. 2019;2:32–38.
17. Ковалык В.П., Гомберг М.А., Владимиров Е.В. и др. ВПЧ инфекция урогенитального тракта мужчин: есть ли связь с бесплодием и хроническим простатитом? *Клиническая дерматология и венерология*. 2023;3:296–301. DOI: 10.17116/klinderma202322031296.
- Kovalyk V.P., Gomberg M.A., Vladimirova Ye.V. et al. HPV infection of the urogenital tract of men: is there a connection with infertility and chronic prostatitis? *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2023;3:296–301 (in Russ.). DOI: 10.17116/klinderma202322031296.
18. Tan S.K., Cheng X.S., Kao C.S. et al. Native kidney cytomegalovirus nephritis and cytomegalovirus prostatitis in a kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(1):e12998. DOI: 10.1111/tid.12998.
19. Jain P., Ghosh A., Jana D., Pal D.K. Chronic pelvic pain syndrome/chronic prostatitis: Is it related to human papillomavirus infection? A case-control study from Eastern India. *Urologia*. 2020;87(3):137–141. DOI: 10.1177/0391560319899848.
20. Afrakhteh N., Joharinia N., Momen A. et al. Relative frequency of hepatitis B virus, human papilloma virus, Epstein-Barr virus, and herpes simplex viruses in the semen of fertile and infertile men in Shiraz, Iran: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19(8):699–706. DOI: 10.18502/ijrm.v19i8.9617.
21. Осипов Г.А. Определение состава и количества микроорганизмов кишечной стенки методом хромато-масс-спектрометрии по клеточным жирным кислотам. СПб.; 2016.
- Osipov G.A. Determination of the composition and quantity of intestinal wall microorganisms using chromatography-mass spectrometry for cellular fatty acids. SPb.; 2016 (in Russ.).
22. Ибишев Х.С., Лаптева Т.О., Крахоткин Д.В., Рябенченко Н.Н. Роль папилломавирусной инфекции в развитии рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология*. 2019;5:136–139. DOI: 10.18565/urology.2019.5.136-139.
- Ibishev Kh.S., Lapteva T.O., Krakhotkin D.V., Ryabenchenko N.N. The role of human papillomavirus infection in the development of recurrent lower urinary tract infection. *Urologiya*. 2019;5:136–139 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2019.5.136-139.
23. Ибишев Х.С., Манцов А.А., Крайний П.А. Эффективность рекомбинантного интерферона α-2b в лечении хронического рецидивирующего бактериального простатита. *Урология*. 2020;4:21–26. DOI: 10.18565/urology.2020.4.21-26.
- Ibishev Kh.S., Mantsov A.A., Krayniy P.A. Efficacy of recombinant interferon alpha-2b in the treatment of chronic recurrent bacterial prostatitis. *Urologiya*. 2020;4:21–26 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.4.21-26.
24. Guiton R., Drevet J.R. Viruses, bacteria and parasites: infection of the male genital tract and fertility. *Basic Clin Androl*. 2023;33(1):19. DOI: 10.1186/s12610-023-00193-z.
25. Moreno-Sepulveda J., Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021;9(2):478–502. DOI: 10.1111/andr.12948.
26. Le Tortorec A., Matusali G., Mahé D. et al. From Ancient to Emerging Infections: The Odyssey of Viruses in the Male Genital Tract. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1349–1414. DOI: 10.1152/physrev.00021.2019.
27. Bartoletti R., Cai T., Meliani E. et al. Human papillomavirus infection is not related with prostatitis-related symptoms: results from a case-control study. *Int Braz J Urol*. 2014;40(2):247–256. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.02.16.
28. Gheit T. Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology. *Front Oncol*. 2019;9:355. DOI: 10.3389/fonc.2019.00355.
29. Capra G., Nyitray A.G., Lu B. et al. Analysis of persistence of human papillomavirus infection in men evaluated by sampling multiple genital sites. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(21):4153–4163. PMID: 26592842.
30. Weinberg M., Sar-Shalom Nahshon C., Feferkorn I., Bornstein J. Evaluation of human papilloma virus in semen as a risk factor for low sperm quality and poor in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020;113(5):955–969.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.010.
31. Ковалык В.П., Гомберг М.А., Брагина Е.Е. и др. Роль герпесвирусов при мужском бесплодии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(3):123–129. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-3-123-129.
- Kovalyk V.P., Gomberg M.A., Bragina E.E. et al. Herpesvirus role in male infertility. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(3):123–129 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-3-123-129.
32. Ковалык В.П., Гомберг М.А., Юрлов К.И., Куц А.А. Хронический простатит, ассоциированный с герпесвирусами: диагностика и эффективность противовирусной терапии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;6:60–65. DOI: 10.17116/klinderma20212006160.
- Kovalyk V.P., Gomberg M.A., Yurlov K.I., Kushch A.A. Chronic prostatitis associated with herpes viruses: diagnosis and effectiveness of antiviral therapy. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2021;6:60–65 (in Russ.). DOI: 10.17116/klinderma20212006160.
33. Ковалык В.П., Гомберг М.А., Юрлов К.И., Куц А.А. Клинические особенности хронического простатита, ассоциированного с герпесвирусами. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(1):41–45. DOI: 10.17116/klinderma2022101141.
- Kovalyk V.P., Gomberg M.A., Yurlov K.I., Kushch A.A. Clinical features of chronic prostatitis associated with herpesviruses. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2022;21(1):41–45 (in Russ., in Engl.). DOI: 10.17116/klinderma2022101141.
34. Ковалык В.П., Юрлов К.И., Гомберг М.А. и др. Ассоциация вируса герпеса человека 6 типа с синдромом хронической тазовой боли. *РМЖ*. 2021;29(6):53–55.
- Kovalyk V.P., Yurlov K.I., Gomberg M.A. et al. Association of human herpesvirus 6 with chronic pelvic pain syndrome: a clinical case. *RMJ*. 2021;6:53–55 (in Russ.).
35. Ковалык В.П., Владимиров Е.В., Колиева Г.Л. и др. Цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр и вирус герпеса 6 типа в качестве инфекций, передаваемых половым путем: обзор литературы. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023;2:50–65. DOI: 10.24412/2312-2935-2023-2-50-65.
- Kovalyk V.P., Vladimirova Ye.V., Koliyeva G.L. et al. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and herpes virus type 6 as sexually transmitted infections: a review of the literature. *Current problems of health care and medical statistics*. 2023;2:50–65 (in Russ.). DOI: 10.24412/2312-2935-2023-2-50-65.
36. Халдин А.А., Полеско И.В., Парфенов В.В. Регламент ведения пациентов с простым герпесом и тактика купирования обострений инфекции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(3):407–410.
- Khaldin A.A., Polesko I.V., Parfenov V.V. Regulations for the management of patients with herpes simplex and tactics for stopping exacerbations of infection. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(3):407–410 (in Russ.).
37. Jahromi B.N., Yaghibi R., Matlub N. et al. Prevalence of Cytomegalovirus in Semen of Male Partners of Infertile Couples and the Virus Impact on Sperm Parameters. *J Reprod Infertil*. 2020;21(2):124–129. PMID: 32500015.

38. Yas A., Mansouri Gh.E., Iranifard E. et al. The Impact of herpes simplex virus on semen parameters in men with idiopathic infertility: a systematic review. *Int J Fertil Steril.* 2023;17(3):152–159. DOI: 10.22074/ijfs.2022.552037.1289.
39. Локшин К.Л. Простатит: что нового и полезного в фундаментальных и клинических исследованиях? *Вестник урологии.* 2017;5(4):69–78. DOI: 10.21886/23086424-2017-5-4-69-78.
- Lokshin K.L. Prostatitis: what's new in basic science and clinical studies? *Urology Herald.* 2017;5(4):69–78 (in Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-4-69-78.
40. WHO. Herpes simplex virus. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus> (access date: 04.04.2024).
41. Ito S., Yasuda M., Kondo H. et al. Clinical courses of herpes simplex virus-induced urethritis in men. *J Infect Chemother.* 2017;23:717–719. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.03.017.
42. Fromentin M., Gauzit R., Gille B., Samama C.M. First description of herpes simplex virus type 1 epididymo-orchitis: a new clinical form of herpes simplex virus infection during septic shock? *ID Cases.* 2016;6:26–28. DOI: 10.1016/j.idcr.2016.09.004.
43. Bowman M.S., Lang U.E., Leslie K.S. et al. Herpes simplex virus-2 associated with a large fungating penile mass. *Urol Case Rep.* 2021;36:101594. DOI: 10.1016/j.eucr.2021.101594.
44. Monavari S.H., Vaziri M.S., Khalili M. et al. Asymptomatic seminal infection of herpes simplex virus: impact on male infertility. *J Biomed Res.* 2013;27:56–61. DOI: 10.7555/JBR.27.20110139.
45. Neofytou E., Sourvinos G., Asmarianaki M. et al. Prevalence of human herpes virus types 1–7 in the semen of men attending an infertility clinic and correlation with semen parameters. *Fertil Steril.* 2009;91:2487–2494. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.074.
46. Брагина Е.Е. Вирусное инфицирование сперматозоидов. Часть 2. Герпесвирусы человека, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус Зика (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия.* 2020;21(4):20–30. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-20-30.
- Bragina E.E. Viral infection of sperm. Part 2. Human herpes viruses, human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, Zika virus (review). *Andrology and Genital Surgery.* 2020;21(4):20–30 (in Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-20-30.
47. Gholami M., Moosazadeh M., Haghshenash M.R. et al. Evaluation of the Presence of Bacterial and Viral Agents in the Semen of Infertile Men: A Systematic and Meta-Analysis Review Study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:835254. DOI: 10.3389/fmed.2022.835254.
48. Pai M.O., Venkatesh S., Gupta P. The role of infections in infertility: a review. *Int J Acad Med.* 2020;6(3):189. DOI: 10.4103/IJAM.IJAM_44_19.
49. Писанов Р.В., Шипко Е.С., Дуванова О.В., Симакова Д.И. Идентификация микроорганизмов с применением газовой хромато-масс-спектрометрии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2020;97(4):356–362. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-8.
- Pisanov R.V., Shipko E.S., Duvanova O.V., Simakova D.I. Identification of microorganisms using gas chromatography-mass spectrometry. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2020;97(4):356–362 (in Russ.). DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-8.
50. Ковальк В.П., Евдокимов В.В., Малиновская В.В. и др. Анализ результатов комплексного лечения пациентов с хроническим простатитом при обнаружении герпесвирусов в урогенитальном тракте. *Лечащий врач.* 2016;12:71–76.
- Kovalyk V.P., Yevdokimov V.V., Malinovskaya V.V. et al. Analysis of the results of complex treatment of patients with chronic prostatitis when herpes viruses are detected in the urogenital tract. *Lechashchiy vrach.* 2016;12:71–76 (in Russ.).
51. Черногубова Е.А. Маркеры воспаления при разных формах хронического абактериального простатита. *Вестник урологии.* 2018;6(2):44–53. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-44-53.
- Chernogubova E.A. Markers of inflammation in different forms of chronic abacterial prostatitis. *Urology Herald.* 2018;6(2):44–53 (in Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-44-53.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кадыров Зиератшо Абдуллоевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0002-1108-8138.

Рамишвили Шота Владимирович — заочный аспирант кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0002-7323-3126.

Степанов Владимир Сергеевич — ассистент кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0003-0525-3026.

Игнатъев Алексей Владиславович — аспирант кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0003-0525-3026.

Машанейшвили Шахро Геннадьевич — заочный аспирант кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0002-0448-6859.

Контактная информация: Кадыров Зиератшо Абдуллоевич, e-mail: zieratsho@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 18.02.2024.

Поступила после рецензирования 15.03.2024.

Принята в печать 09.04.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Zieratsho A. Kadyrov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, Medical Institute of the RUDN University; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1108-8138.

Shota V. Ramishvili — correspondence postgraduate student of the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, Medical Institute of the RUDN University; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7323-3126.

Vladimir S. Stepanov — Assistant Professor of the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, Medical Institute of the RUDN University; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0525-3026.

Alexey V. Ignatiev — postgraduate student of the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, Medical Institute of the RUDN University; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0525-3026.

Shakro G. Mashaneishvili — correspondence postgraduate student of the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, Medical Institute of the RUDN University; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0448-6859.

Contact information: Zieratsho A. Kadyrov, e-mail: zieratsho@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 18.02.2024.

Revised 15.03.2024.

Accepted 09.04.2024.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-7

Современные возможности лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и симптомов нижних мочевыводящих путей: новые данные и опыт клинического применения гексанового экстракта плодов *Serenoa repens*

Р.Э. Амдий¹, Р.Н. Симанов^{2,3}¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация²ПетрГУ, Петрозаводск, Российская Федерация³ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены фармакологические свойства и результаты клинического применения лекарственного растительного препарата — гексанового экстракта плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens*) (ГЭПП). За последние годы накоплено довольно много научных данных, свидетельствующих о многокомпонентном механизме действия препарата. Установлено, что он оказывает антиандрогенный, антипролиферативный и противовоспалительный эффекты в тканях предстательной железы (ПЖ). Опубликованы исследования, описывающие новый механизм действия ГЭПП — антинеурогенный, реализация которого способствует уменьшению инфравезикальной обструкции, приводит к ингибированию α_1 -адренергического, тромбоксан-индуцированного и холинергического сокращения гладкой мускулатуры ПЖ и детрузора, а также тормозит рост стромальных клеток ПЖ. На сегодняшний день имеются доказательства самого высокого уровня (данные нескольких метаанализов) клинической эффективности препарата ГЭПП. Перечисленные эффекты и особенности ГЭПП проиллюстрированы клиническими примерами назначения препарата пациентам с симптомами нижних мочевыводящих путей и доброкачественной гиперплазией ПЖ. Особо отмечены безопасность использования в условиях полипрагмазии у коморбидного пациента, возможность длительного использования без развития нежелательных явлений и обеспечение более высокого качества жизни с сохранением полноценной сексуальной функции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: симптомы нижних мочевых путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хроническое воспаление простаты, гексановый экстракт плодов *Serenoa repens*, эякуляция, качество жизни.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Амдий Р.Э., Симанов Р.Н. Современные возможности лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и симптомов нижних мочевыводящих путей: новые данные и опыт клинического применения гексанового экстракта плодов *Serenoa repens*. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(4):228–234. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-7.

Modern treatment options for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new data and clinical picture of the hexane extract of *Serenoa repens* fruit

R.E. Amdiy¹, R.N. Simanov^{2,3}¹I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation³V.A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Russian Federation

ABSTRACT

The article discusses the pharmacological properties and results concerning the clinical use of a medicinal herbal preparation — hexane extract of *Serenoa repens* (HESr) (creeping palm fruit).

In recent years, quite a lot of research data has been accumulated indicating a multicomponent mechanism of drug action. It has been found to have antiandrogenic, antiproliferative and anti-inflammatory effects in the tissues of the prostate gland (pancreas). Studies have been published describing a new mechanism of action of HESr — antineurogenic, the implementation of which helps to reduce infravesical obstruction, leads to inhibition of α_1 -adrenergic, thromboxane-induced and cholinergic contraction of the pancreatic and detrusor smooth muscles, and also inhibits the growth of pancreatic stromal cells.

At present, there is evidence proving the highest clinical efficacy level of the HESr (data from several meta-analyses). The listed effects and patterns of HESr are illustrated by clinical examples of prescribing this drug to patients with lower urinary tract symptoms and benign pancreatic hyperplasia. The safety of use in conditions of polypragmasy in a comorbid patient, the possibility of long-term use without the adverse events occurrence and ensuring a higher life quality while maintaining full sexual function are also particularly noted.

KEYWORDS: lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, chronic bacterial prostatitis, hexane extract of *Serenoa repens* fruit, ejaculation, life quality.

FOR CITATION: Amdiy R.E., Simanov R.N. Modern treatment options for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new data and clinical picture of the hexane extract of *Serenoa repens* fruit. Russian Medical Inquiry. 2024;8(4):228–234 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-7.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день доступно достаточно большое количество вариантов медикаментозной терапии для лечения пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП) / доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). α_1 -Адреноблокаторы (α_1 -АБ), ингибиторы 5 α -редуктазы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, антимускариновые препараты, агонисты β_3 -адренорецепторов и их комбинации применяются для контроля СНМП, однако при использовании этих препаратов вероятно развитие побочных эффектов, в том числе со стороны сердечно-сосудистой, нервной и репродуктивной систем [1].

Пациентам с СНМП/ДГПЖ часто назначают фитотерапевтические препараты. Это обширная, разнообразная и неоднородная группа лекарственных средств, которые включают в себя экстракты самых разных растений [1]. В ходе многочисленных исследований установлено, что гексановый экстракт плодов пальмы ползучей *Serenoa repens* (ГЭПП) улучшает симптомы и качество жизни у мужчин с СНМП/ДГПЖ. Результаты многочисленных мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали эффективность ГЭПП, схожую с эффективностью α_1 -АБ и ингибиторов 5 α -редуктазы [2–11]. Однако ГЭПП не обладает теми побочными эффектами, которые могут наблюдаться на фоне применения α_1 -АБ или ингибиторов 5 α -редуктазы [1, 2]. Данная особенность обусловлена в том числе и многокомпонентным механизмом действия препарата, который обеспечивает влияние на различные звенья патогенеза ДГПЖ. Не так давно появились свидетельства существования еще одного механизма действия ГЭПП. Так называемый антинейрогенный эффект можно представить как ингибирование α_1 -адренергических и тромбоксан-индуцированных сокращений гладкой мускулатуры ПЖ, что может способствовать снижению инфравезикальной обструкции [12]. Этот недавно описанный механизм действия наряду с другими эффектами ГЭПП клинически связан с уменьшением выраженности расстройств мочеиспускания и положительной динамикой оценки по шкале IPSS. ГЭПП часто назначают пациентам с СНМП при желании избежать нежелательных явлений (НЯ), потенциально присущих другим лекарственным препаратам для лечения СНМП/ДГПЖ, особенно осложнений, связанных с сексуальной функцией [1–3]. Именно поэтому в Рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) указано, что только ГЭПП доказал в многочисленных исследованиях эффективность при СНМП и имеет низкий риск возникновения НЯ со стороны половой функции, и может быть рекомендован сексуально активным пациентам, желающим сохранить сексуальную активность [1]. Согласно данным Европейского агентства по лекарственным средствам и EAU растительные препараты, производимые с применением различных способов экстракции в разных лабораториях, демонстрируют различную клиническую эффек-

тивность и безопасность, поэтому данные исследований препарата одного торгового наименования нельзя экстраполировать на другие соответствующие лекарственные средства. Отдельно подчеркивается, что только ГЭПП отнесен к «признанным препаратам», что подтверждает его использование в качестве хорошо зарекомендовавшего себя средства фармакотерапии [1, 2].

Представляем собственные клинические наблюдения, иллюстрирующие фармакологические свойства и результаты применения ГЭПП.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Средний возраст, умеренная симптоматика, плохая переносимость и недостаточная эффективность α_1 -АБ

Пациент К., 54 года. В течение последних 5 лет отмечает: частое мочеиспускание; необходимость вставать ночью (в среднем 2 раза), чтобы помочиться; слабую струю мочи. Самостоятельно принимал этанольный экстракт *Serenoa repens* в течение 2 мес. без значимого положительного эффекта, также принимал тамсулозин по назначению врача поликлиники — без эффекта.

Обращает на себя внимание повышение индекса массы тела до 31,8 кг/м² (рост 179 см, масса тела 102 кг). Наблюдается эндокринологом с диагнозом «ожирение 1-й степени». Уровни гликированного гемоглобина, тестостерона — в пределах нормальных значений. Эндокринологом рекомендованы низкоуглеводная диета, физическая активность, прием метформина. Иногда пациент отмечал появление головной боли и головокружения, которые связывал с выявленными ранее по данным МРТ дегенеративно-дистрофическими изменениями шейного и грудного отделов позвоночника. Зависимость появления указанных симптомов от приема какого-либо лекарственного препарата отрицает.

Сумма баллов по шкале IPSS составила 21 (выраженная симптоматика), качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания было неудовлетворительным — 4 балла. Преобладали симптомы накопления — 12 из 21 балла по шкале IPSS.

Для исключения никтурии пациента попросили вести дневник мочеиспускания в течение 3 сут, по данным которого средний объем мочеиспускания за 3 сут составил 210 мл, частота дневных мочеиспусканий — 10,7 раза, ночных — 2,3. Данных за никтурию не получено. Суточный диурез составил 2050 мл, ночной — 276,6 мл.

При пальцевом ректальном исследовании (ПРИ) предстательной железы (ПЖ) выявлено ее увеличение и умеренная болезненность при пальпации. Данные трансректального УЗИ: объем ПЖ 43 см³, в просвет мочевого пузыря ПЖ выдается на 8 мм, эхоструктура железы неоднородная, определяются единичные гиперэхогенные участки размером до 0,3–0,6 см без акустической тени. Объем остаточной мочи — 65 мл.

Концентрация простатического специфического антигена (ПСА) составила 2,1 нг/мл.

По данным урофлоуметрии максимальная скорость мочеиспускания составила 10,4 м/с при объеме мочеиспускания 237 мл.

Пациенту был назначен α_1 -АБ силодозин 8 мг 1 р/сут курсом на 3 мес., суппозитории ректальные с экстрактом простаты по 1 свече 2 р/сут на 15 дней.

Через 1 мес. пациент пришел на повторный плановый прием. Отметил некоторое улучшение струи мочи, меньшую выраженность напряжения при мочеиспускании, ночью мочится 1–2 раза. Однако на фоне приема силодозина пациента начали беспокоить отсутствие эякуляции и стертость ощущений при оргазме. Это не устраивало пациента из-за активной сексуальной жизни и планирования беременности у партнерши. В связи с этим силодозин отменен и назначен α_1 -АБ альфузозин пролонгированного действия 10 мг ежедневно в течение 3 мес. (вероятность развития ретроградной эякуляции при приеме альфузозина в несколько раз меньше), свечи с бовгиалурунидазой по схеме, рекомендованной производителем, на курс 20 свечей.

Через 3 нед. пациент пришел на внеплановую консультацию в связи с появлением головокружения, сонливости, вялости. При измерении артериального давления (АД) выявлена гипотония до 100/60 мм рт. ст. Ранее снижения АД пациент не отмечал, «рабочее» АД составляет 130/80 мм рт. ст.

Частота ночного мочеиспускания, по мнению пациента, значимо не изменилась. Именно ночное мочеиспускание в наибольшей степени беспокоило пациента и ухудшало качество жизни.

Таким образом, пациент отмечал выраженные расстройства мочеиспускания, недостаточную эффективность и плохую переносимость α_1 -АБ; при обследовании были выявлены умеренная инфравезикальная обструкция, гиперактивность мочевого пузыря и признаки хронического воспаления в ПЖ. Прием α_1 -АБ сопровождался развитием побочных эффектов (ретроградная эякуляция и артериальная гипотензия), что явилось противопоказанием к их дальнейшему применению. Пациенту был назначен ГЭПП Пермиксон в дозировке 160 мг 2 р/сут. Контрольный визит назначен через 3 мес. приема.

При обследовании на контрольном визите установлено: снижение суммы баллов по шкале IPSS до 9, улучшение качества жизни вследствие уменьшения расстройств мочеиспускания до 2 баллов (удовлетворительно), выраженное улучшение наиболее беспокоящего его симптома — ноктурии. Частота мочеиспусканий за ночь в среднем уменьшилась до 1 раза (рано утром), примерно в одной трети ночей потребности в ночных мочеиспусканиях не возникало. Отсутствие эякуляции больше не беспокоило. Негативных явлений на фоне приема препарата в течение 3 мес. пациент не отмечал, в связи с чем было рекомендовано продолжить его прием в течение 6 мес.

Обсуждение. В представленном наблюдении у пациента имели место выраженные симптомы расстройств мочеиспускания (сумма баллов по шкале IPSS более 20) и значительное снижение качества жизни. Патогенез симптомов мог быть вызван сочетанием нескольких факторов: увеличением ПЖ (объем 43 см³), инфравезикальной обструкцией (в том числе и динамической инфравезикальной обструкцией вследствие повышения тонуса гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря). На инфравезикальную

обструкцию указывали протрузия ПЖ в мочевой пузырь и снижение максимальной скорости мочеиспускания. Кроме того, у пациента присутствовали признаки хронического воспаления ПЖ: болезненность в ходе ПРИ, гиперэхогенные участки по данным УЗИ. Хроническое воспаление в данном случае также может являться одним из важных факторов возникновения как СНМП, так и ноктурии.

Лечение этанольным экстрактом *Serenoa repens* было неэффективным, что согласуется с данными клинических исследований и метаанализов, которые показали большую эффективность ГЭПП по сравнению с плацебо, в то время как эффективность других экстрактов *Serenoa repens* была сопоставимой с плацебо [3].

Причинами отказа пациента от приема α_1 -АБ стали негативное влияние на сексуальную функцию и клинически значимая артериальная гипотензия. Это важный аспект, поскольку мужчины, которым показана медикаментозная терапия по поводу СНМП/ДГПЖ, закономерно выбирают варианты лечения с низким риском развития НЯ. Как показало недавно проведенное исследование S. Malde et al. [11], 93% пациентов предпочитают терапию, не вызывающую нарушений сексуальной функции.

Данные систематических обзоров подтверждают, что ГЭПП имеет благоприятный профиль безопасности, при этом наиболее частыми НЯ выступают расстройства функции желудочно-кишечного тракта (3,8% случаев), что сопоставимо с результатами, регистрируемыми в группах плацебо и динамического наблюдения [6]. В самом последнем исследовании, посвященном сравнению переносимости и эффективности ГЭПП и тамсулозина, сообщалось только о 2,1% пациентов с НЯ в группе ГЭПП и 14,7% в группе тамсулозина [7, 8]. В целом клинические данные свидетельствуют о том, что ГЭПП обладает высокой эффективностью в сочетании с хорошей переносимостью.

Выраженный клинический эффект ГЭПП у пациента с умеренными и даже тяжелыми СНМП обусловлен одновременным влиянием на несколько факторов патогенеза расстройств мочеиспускания. Показано, что ГЭПП снижает тонус гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря и динамический компонент инфравезикальной обструкции (антинейрогенное действие ГЭПП) за счет снижения активности α_1 -адренорецепторов, тромбоксановых рецепторов и м-холинорецепторов, обладает антипролиферативным, противоотечным и противовоспалительным действием [2, 12].

S. Gravas et al. [13] в рандомизированном исследовании по изучению результатов биопсии ПЖ, выполненной до и через 6 мес. приема ГЭПП или наблюдения без лечения, установили значительное снижение выраженности и степени воспалительной реакции в группе ГЭПП относительно группы, не получавшей никакого лечения.

Согласно метаанализам результатов изучения клинической эффективности ГЭПП при лечении ДГПЖ [5, 6] препарат достоверно улучшает симптоматику, увеличивает максимальную скорость мочеиспускания и, что крайне важно клинически, положительно влияет на ноктурию. Это улучшение статистически значимо по сравнению как с исходным состоянием, так и с плацебо. Профиль безопасности препарата не отличается от профиля безопасности плацебо. Прием ГЭПП не сопровождается ретроградной эякуляцией и ортостатической гипотензией, в отличие от α_1 -АБ, на фоне приема которых указанные симптомы являются ожидаемым НЯ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Выраженная симптоматика, старческий возраст, коморбидность и полипрагмазия

Пациент А., 82 года. В течение последних 7 лет отмечает частое мочеиспускание днем, необходимость вставать за ночь 1–2 раза, слабую струю мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, императивные позывы, боль в области промежности.

Сопутствующие заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких с 1994 г., ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия с 1998 г., мерцательная аритмия, постоянная форма с 2001 г., атеросклероз сосудов головы и нижних конечностей с 2001 г., острое нарушение мозгового кровообращения в 2007 г., варикозная болезнь вен нижних конечностей, дегенеративно-дистрофические заболевания пояснично-крестцового отдела позвоночника. В связи с указанными выше сопутствующими заболеваниями получает небулайзерную терапию: амброксол 20 капель и ипратропия бромид 20 капель 1 р/сут, тиотропия бромид 5 мг 1 р/сут, спиронолактон 25 мг 1 р/сут, торасемид 5 мг 1 р/сут, аписабан 2,5 мг 2 р/сут, верапамил 80 мг 3 р/сут, дигоксин 0,25 мг 1 р/сут, изосорбида динитрат 10 мг 2 р/сут, розувастатин 10 мг 1 р/сут, эторикокиб 60 мг 1 р/сут. Последние 2 года по назначению уролога получал альфузозин 10 мг 1 р/сут, но по рекомендации кардиолога препарат отменен в связи со снижением эффективности, с нестабильными показателями АД, переходом нормосистолической формы мерцательной аритмии в тахисистолическую.

Сумма баллов по шкале IPSS составила 22 (выраженная симптоматика с преобладанием симптомов накопления — 12 баллов), качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания неудовлетворительное — 3 балла. Уровень ПСА (кровь на анализ взята до ПРИ) составил 1,9 нг/мл.

При урофлоуметрии струя мочи прерывистая и волнообразная, максимальная скорость мочеиспускания составила 10,7 мл/с при объеме мочеиспускания 260 мл. При этом пациент отмечал, что позыв был очень сильным, обычно он мочится при достижении позыва гораздо меньшей интенсивности и испытывает напряжение при мочеиспускании и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря.

Данные ПРИ: ПЖ увеличена незначительно, неоднородной консистенции, с участками уплотнения и снижения плотности. При пальпации в нескольких участках отмечалась умеренная болезненность. Результаты трансректального УЗИ: объем ПЖ 52 см³, в просвет мочевого пузыря ПЖ выдается незначительно, экоструктура ПЖ неоднородная, определяются множественные гиперэхогенные участки размером до 0,3–0,7 см, некоторые — со слабой акустической тенью. Объем остаточной мочи 77 мл.

Таким образом, у пациента старческого возраста были выявлены признаки ДГПЖ, гиперактивности мочевого пузыря (учащение мочеиспускания, императивные позывы, nocturia), хронического воспаления ПЖ: болезненность при пальпации, множественные гиперэхогенные образования. Пациенту с тяжелыми симптомами нарушения мочеиспускания было показано медикаментозное лечение. При этом терапия, с одной стороны, должна быть эффективной, влиять на основные звенья патогенеза СНМП, а с другой — сопровождаться минимальным количеством НЯ. Учитывая коморбидность и полипрагмазию, признаки декомпенса-

ции функции сердечно-сосудистой системы при приеме альфузозина, пациенту был назначен ГЭПП Пермиксон в дозировке 160 мг 2 р/сут.

На контрольном визите через 3 мес. пациент отметил значительное улучшение: уменьшение частоты дневного мочеиспускания и выраженности болевого синдрома. Показатель по шкале IPSS составил 12 баллов, качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания соответствовало 2 баллам. Максимальная скорость мочеиспускания составила 12,3 мл/с, объем остаточной мочи — 32 мл, объем ПЖ — 41 см³. Побочных эффектов за время приема препарата не было. Пациенту рекомендован дальнейший прием препарата в дозе 320 мг/сут в течение 12 мес.

Обсуждение. Пациенту показано медикаментозное лечение выраженных СНМП. Исходя из данных анамнеза: старческий возраст, высокая коморбидность, прием большого количества лекарственных препаратов, опасность нарушения когнитивных функций и декомпенсации сердечно-сосудистой системы при приеме α_1 -АБ, м-холинблокаторов, ингибиторов 5 α -редуктазы, пациенту был назначен ГЭПП.

Ранее было показано, что ГЭПП эффективен и безопасен у мужчин не только с легкими/умеренными, но и с тяжелыми СНМП [7, 8]. В частности, установлено, что ГЭПП по эффективности сопоставим с α_1 -АБ [4, 7, 8] и 6-месячной терапией ингибиторами 5 α -редуктазы [9].

Для Пермиксона не характерны побочные эффекты, которые регистрируют на фоне применения α_1 -АБ или ингибиторов 5 α -редуктазы, что нашло отражение в клинических рекомендациях ЕАУ [1]. Именно этот препарат часто рекомендуют пациентам с умеренными/выраженными СНМП/ДГПЖ для уменьшения риска развития НЯ и в случаях, когда безопасность терапии имеет принципиальное значение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Умеренная симптоматика ДГПЖ, метаболический синдром, длительный прием ГЭПП без НЯ и профилактика прогрессии

Пациент Л., 58 лет. Предъявляет жалобы на умеренные расстройства мочеиспускания в течение последних 6 лет, находится под наблюдением уролога по месту жительства. Периодически отмечает слабую, прерывистую струю мочи, ночное мочеиспускание 1–2 раза за ночь, частое дневное мочеиспускание. Также эпизодически отмечает эректильную дисфункцию легкой степени (трудности при сохранении эрекции до семяизвержения, уменьшение ригидности полового члена при половом акте). Пациент эмоционально лабилен, выражает беспокойство не столько в связи с наличием указанных симптомов, сколько в связи с возможностью их утяжеления. Отмечает появление и ухудшение симптомов нарушений мочеиспускания и эректильной дисфункции при эмоциональном стрессе.

При первичном обращении к урологу поликлиники был назначен ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа тадалафил 5 мг ежедневно сроком на 1 мес. Препарат переносился плохо (отмечал развитие головных болей), в связи с чем от приема тадалафила и других ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа отказался.

Рост 176 см, масса тела 89 кг. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, метаболический синдром. Для контроля АД последние 3 года по назначению кардио-

лога принимает лозартан, который обеспечивает поддержание оптимальных показателей АД — 126/80 мм рт. ст. (до приема гипотензивного препарата АД было 150/90 мм рт. ст.). При резком повышении АД (обычно при эмоциональном напряжении и незначительных физических нагрузках) использует моксонидин 400 мг.

Выраженность симптомов умеренная (12 баллов по шкале IPSS), качество жизни неудовлетворительное — 3 балла.

Данные ПРИ: ПЖ умеренно увеличена, плотноэластической консистенции, симметричная, однородная, болезненная при пальпации. Данные трансректального УЗИ: объем ПЖ 48 см³, в просвет мочевого пузыря ПЖ выдается незначительно (5 мм), эхоструктура ее диффузно неоднородная, определяются участки повышенной эхогенности и гиперэхогенные участки размером 3–5 мм без акустической тени. Объем остаточной мочи — 47 мл.

По данным урофлоуметрии максимальная скорость мочеиспускания составила 12,8 мл/с при объеме мочеиспускания 287 мл.

Содержание ПСА составило 2,4 нг/мл. Этот уровень сохранялся в течение последних 4–5 лет (проходил ежегодные плановые обследования по назначению врача-уролога поликлиники согласно отечественным клиническим рекомендациям).

В связи с озабоченностью пациента возможностью ухудшения симптомов в будущем, наличием тенденции увеличения ПЖ (4 года назад объем ПЖ составлял 39 см³) для профилактики прогрессии был назначен ингибитор 5 α -редуктазы дутастерид по 1 капсуле 1 р/сут. Контрольный визит и контроль уровня ПСА рекомендованы через 3 мес. приема препарата.

На приеме через 1 мес. пациент рассказал, что прекратил прием дутастерида за 3–4 дня до визита в связи с резким ухудшением эректильной функции. Прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (тадалафил 20 мг, силденафил 50 и 100 мг) сопровождался выраженными НЯ: головной болью, ухудшением общего самочувствия. Динамика СНМП за это время не отмечено.

Таким образом, прием ингибиторов 5 α -редуктазы сопровождался выраженной эректильной дисфункцией и для профилактики дальнейшей прогрессии ДГПЖ использоваться не мог. Выраженность СНМП была умеренной, ближе к легкой, качество жизни также страдало умеренно. Для контроля СНМП и профилактики прогрессии пациенту был назначен ГЭПП Пермиксон в дозировке 160 мг 2 р/сут. Контрольные визиты назначены через 6 и 12 мес. приема.

При обследовании через 12 мес. пациент отметил выраженное улучшение симптомов расстройств мочеиспускания, снижение чувства тревоги. Оценка по опроснику IPSS составила 6 баллов, качества жизни — 2 балла. Объем ПЖ 43 см³, максимальная скорость мочеиспускания 13,5 мл/с, объем остаточной мочи 32 мл, уровень ПСА 2,2 нг/мл.

Обращает на себя внимание, что при длительном приеме Пермиксона, более одного года, никаких побочных эффектов не было. Пациенту рекомендован дальнейший прием Пермиксона с контрольным визитом через 12 мес.

Обсуждение. Важным аспектом лечения СНМП является профилактика прогрессии СНМП/ДГПЖ. Одна из возможных опций — применение ингибиторов 5 α -редуктазы. Однако прием препаратов данной группы ассоциируется с довольно большим количеством НЯ: эректильной дис-

функцией, гинекомастией, депрессией и постфинастеридным синдромом.

Был проведен ряд исследований по изучению клинической эффективности ГЭПП, финастерида и α_1 -АБ. Сравнению Пермиксона и финастерида было посвящено большое исследование, включавшее более 1000 пациентов из 87 ведущих урологических центров девяти европейских стран. В ходе исследования продолжительностью 26 нед. оценивали пиковую и среднюю скорость потока мочи, оценку по шкале IPSS, качество жизни и сексуальную функцию. Установлена сопоставимая эффективность по влиянию на качество жизни, оценку по шкале IPSS, скорость мочеиспускания. При этом Пермиксон продемонстрировал преимущества в отношении влияния на половое влечение и эректильную функцию. Профиль безопасности изученных препаратов не отличался [9].

По результатам многочисленных сравнительных исследований Пермиксона и α_1 -АБ можно сделать несколько важных практических выводов [4, 7, 14, 15]:

- ♦ эффективность препаратов сопоставима по влиянию как на СНМП, так и на максимальную скорость мочеиспускания и объем остаточной мочи;
- ♦ при применении Пермиксона частота НЯ, в частности ретроградной эякуляции и ортостатической гипотензии, в несколько раз меньше, чем при приеме α_1 -АБ, и соответствует показателям, получаемым в группах плацебо и динамического наблюдения;
- ♦ у пациентов с признаками хронического абактериального воспалительного процесса в ПЖ и повышенной экспрессией генов, отвечающих за выраженность воспалительного ответа, совместное применение Пермиксона и α_1 -АБ было более эффективным по сравнению с монотерапией, без увеличения частоты НЯ.

Следует отметить, что при недостаточном внимании ко всем факторам патогенеза развития нарушений мочеиспускания повышается риск сохранения СНМП даже после хирургического лечения [16–19].

В приведенном клиническом наблюдении показана клиническая эффективность Пермиксона как в отношении улучшения СНМП, так и в отношении хорошей переносимости, безопасности и возможности применения для профилактики прогрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинической практике для лечения СНМП у больных ДГПЖ широко применяют растительные препараты, в том числе и на основе экстрактов *Serenoa repens*. Эффективность экстрактов *Serenoa repens* значительно различается в зависимости от содержания биологически активных веществ, прежде всего свободных жирных кислот, марки и типа экстракции, причем некоторые экстракты *Serenoa repens* по эффективности не превосходят плацебо [2, 5, 10, 20]. В то же время ГЭПП содержит максимальное количество биологически активных веществ по сравнению с другими экстрактами [21] и обладает высокой простототропностью: концентрация биологически активных веществ, входящих в его состав, в ПЖ в 10 раз больше, чем в печени или мочевом пузыре [22]. Кроме того, Пермиксон может параллельно ингибировать α_1 -адренергическое, тромбоксан-индуцированное и холинергическое сокращение гладкой мускулатуры ПЖ и детрузора, а также рост стромальных клеток ПЖ [12], уменьшать экспрес-

сию генов, отвечающих за интенсивность воспалительного ответа в клетках эпителия и стромы ДГПЖ. Это сопровождается снижением активности маркеров и медиаторов воспаления — интерлейкинов, хемокинов, простагландинов, липооксигеназы [23].

Результаты многочисленных сравнительных, в том числе плацебо-контролируемых, исследований, метаанализы убедительно демонстрируют эффективность ГЭПП в снижении выраженности СНМП, частоты ноктурии, улучшении качества жизни и объективных показателей мочеиспускания. Именно поэтому только ГЭПП включен в 2021 г. в рекомендации ЕАУ для лечения СНМП у мужчин как препарат с хорошо изученной и доказанной эффективностью и безопасностью [1, 2]. Таким образом, данные многоцентровых исследований, многолетний опыт реальной клинической практики, представленный в настоящей работе, обосновывают применение Пермиксона для лечения нарушений мочеиспускания у мужчин. ▲

Литература / References

- Gravas S., Bach T., Bachmann A. et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male LUTS incl. Benign Prostatic Obstruction. (Electronic resource.) URL: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> (access date: 15.04.2024).
- European Union herbal monograph on *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, fructus. 24 November 2015, EMA/HMPC/280079/2013. (Electronic resource.) URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-serenoa-repens-w-bartram-small-fructus_en.pdf (access date: 15.04.2024).
- Gacci M., Ficarra V., Sebastianelli A., Corona G. et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2014;11(6):1554–1566. DOI: 10.1111/jsm.12525.
- Debruyne F., Koch G., Boyle P. et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *Eur Urol.* 2002;41(5):497–506; discussion 506–7. PMID: 12074791.
- Novara G., Giannarini G., Alcaraz A. et al. Efficacy and Safety of Hexanic Lipidosterolic Extract of *Serenoa repens* (Permixon) in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol Focus.* 2016;2(5):553–561. DOI: 10.1016/j.euf.2016.04.002.
- Vela-Navarrete R., Alcaraz A., Rodríguez-Antolín A. et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *BJU Int.* 2018;122(6):1049–1065. DOI: 10.1111/bju.14362.
- Alcaraz A., Rodríguez-Antolín A., Carballido-Rodríguez J. et al. Clinical benefit of tamsulosin and the hexanic extract of *Serenoa Repens*, in combination or as monotherapy, in patients with moderate/severe LUTS-BPH: A subset analysis of the QUALIPROST study. *J Clin Med.* 2020;9(9):2909. DOI: 10.3390/jcm9092909.
- Alcaraz A., Rodríguez-Antolín A., Carballido-Rodríguez J. et al. Efficacy and tolerability of the hexanic extract of *Serenoa repens* compared to tamsulosin in moderate-severe LUTS-BPH patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):19401. DOI: 10.1038/s41598-021-98586-5.
- Carraro J.C., Raynaud J.P., Koch G. et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate.* 1996;29:231–240. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0045(199610)29:4<231::AID-PROS4>3.0.CO;2-E.
- Scaglione F., Lucini V., Pannacci M. et al. Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on 5alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology.* 2008;82(4):270–275. DOI: 10.1159/000161128.
- Malde S., Umbach R., Wheeler J.R. et al. A Systematic Review of Patients' Values, Preferences, and Expectations for the Diagnosis and Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol.* 2021;79(6):796–809. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.12.019.
- Tamalunas A., Wendt A., Springer F. et al. Permixon®, hexane-extracted *Serenoa repens*, inhibits human prostate and bladder smooth muscle contraction and exerts growth-related functions in human prostate stromal cells. *Life Sci.* 2022;308:120931. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120931.
- Gravas S., Samarinas M., Zacharouli K. et al. The effect of hexanic extract of *Serenoa repens* on prostatic inflammation: results from a randomized biopsy study. *World J Urol.* 2019;37(3):539–544. DOI: 10.1007/s00345-018-2409-1.
- Latil A., Pe'trissans M.T., Rouquet J. et al. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2015;75:1857–1867.
- Ryu Y.W., Lim S.W., Kim J.H. et al. Comparison of tamsulosin plus *Serenoa repens* with tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Korean men: 1-year randomized open label study. *Urol Int.* 2015;94:187–193. DOI: 10.1159/000366521.
- Амдий Р.Э. Диагностическое и прогностическое значение уродинамических исследований нижних мочевых путей у больных с инфравезикальной обструкцией и нарушением сократимости детрузора: дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2007.
- Амдий Р.Э. Диагностическое и прогностическое значение уродинамических исследований нижних мочевых путей у больных с инфравезикальной обструкцией и нарушением сократимости детрузора: дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2007 (in Russ.).
- Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э. Значение комбинированного уродинамического обследования больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения аденомы предстательной железы. *Урология.* 2006;4:11–13.
- Al-Shukri S.Kh., Amdii R.E. Value of combined urodynamic examination of patients with unsatisfactory outcomes of surgical treatment of prostatic adenoma. *Urologiia.* 2006;(4):11–13 (in Russ.). PMID: 17058672.
- Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э. Диагностика инфравезикальной обструкции у больных аденомой предстательной железы. *Урология.* 2006;2:41–43.
- Al-Shukri S.Kh., Amdii R.E. Diagnosis of infravesical obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urologiia.* 2006;(2):41–43, 45 (in Russ.). PMID: 16708588.
- Аль-Шукри С.Х., Гиоргобиани Т.Г., Амдий Р.Э., Аль-Шукри А.С. Нарушения мочеиспускания у больных с неудовлетворительными результатами хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2017;176(6):66–70.
- Al-Shukri S.Kh., Giorgobiani T.G., Amdii R.E., Al-Shukri A.S. Urinary dysfunction in patients with unsatisfactory results of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova.* 2017;176(6):66–70.
- Scaglione F., Lucini V., Pannacci M. et al. Comparison of the potency of 10 different brands of *Serenoa repens* extracts. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16:569–574. PMID: 22774395.
- Сивков А.В., Синюхин В.Н. Пермиксон: место препарата в патогенетической терапии ДГПЖ. *Экспериментальная и клиническая андрология.* 2017;4:50–62.
- Sivkov A.V., Sinyuhin V.N. Permixon: place of drug in pathogenetic therapy of BPH. *Eksperimental'naya i klinicheskaya andrologiya.* 2017;4:50–62 (in Russ.).
- Booker A., Sutera A., Krnjic A. A phytochemical comparison of saw palmetto products using gas chromatography and 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy metabolomic profilinig. *J Pharm Pharmacol.* 2014;66(6):811–822. DOI: 10.1111/jphp.12198.
- Vela Navarrete R., Garcia Cardoso J.V., Barat A. et al. BPH and inflammation: pharmacological effects of Permixonon histological and molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay. *Eur Urol.* 2003;44(5):549–555. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00368-3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Амдий Рефат Эльдарович — д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID iD 0000-0003-1305-5791.

Симанов Руслан Николаевич — старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии, онкологии, урологии Медицинского института ПетрГУ; 185910, Россия, г. Петрозаводск, пр-т Ленина, д. 33; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова»; 185002, Россия, г. Петрозаводск, ул. Пирогова, д. 3; ORCID iD 0000-0003-1246-7233.

Контактная информация: Амдий Рефат Эльдарович, e-mail: r.e.amdiy@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 01.03.2024.

Поступила после рецензирования 21.03.2024.

Принята в печать 10.04.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Refat E. Amdiy — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Urology, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1305-5791.

Ruslan N. Simanov — Senior Professor of the Department of Hospital Surgery, Oncology, Urology of the Medical Institute, Petrozavodsk State University; 33, Lenin av., Petrozavodsk, 185910, Russian Federation; urologist of the Department of Urology, V.A. Baranov Republican Hospital; 3, Pirogov str., Petrozavodsk, 185002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1246-7233.

Contact information: Refat E. Amdiy, e-mail: r.e.amdiy@mail.ru.

Financial Disclosure: the authors have no financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 01.03.2024.

Revised 21.03.2024.

Accepted 10.04.2024.

Лечение умеренных нарушений мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы у взрослых мужчин

Пермиксон

Гексановый экстракт плодов пальмы ползучей*

уменьшает воспаление
в предстательной железе¹

→ облегчает симптомы ДГПЖ²

Торговое название: Пермиксон. МНН: Пальмы ползучей плодов экстракт. Условия отпуска: без рецепта. Перед приемом необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению препарата Пермиксон. ЛП-№(000340)-(PГ-RU) от 30.08.2021.

* В качестве растворителя используется гексан. Соотношение сырья к полученному липидостероловому экстракту: 7-11-1.
1. de la Taille A et al. «Therapeutic Approach: The Importance of Controlling Prostatic Inflammation.» European Urology Supplements vol.12.5 (2013): 116–122.
2. Vela-Navarrete R, et al. «Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies.» BJU international vol. 122.6 (2018): 1049–1065.

LABORATOIRES
Pierre Fabre

За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр», 119048, г. Москва, р-н Хамовники, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1, помещ. 2/1. Тел.: +7 (495) 789-95-33
e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com, www.pierre-fabre.com
Информация только для медицинских работников. 1-PFM-PMX-APR-2024



WWW.PERMIXON.RU

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-8

Сложности и ограничения в медикаментозной терапии пациента с рецидивирующим нефролитиазом и сопутствующими хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы

С.К. Яровой¹, Р.В. Роюк²¹НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва, Российская Федерация²Филиал № 1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

В настоящее время в условиях старения населения проблема коморбидности приобретает первостепенное значение во всех отраслях клинической медицины. Наибольшие сложности вызывает ситуация, когда лекарственная терапия одной нозологии вступает в противоречие с препаратами, назначенными для лечения другой. В современной кардиологии широко применяются для терапии обширные группы мочегонных, антигипертензивных препаратов. При этом не всегда врачами учитывается негативное влияние на процесс камнеобразования в почках кардиотропной терапии, а также общих принципов метафилактики нефролитиаза на состояние сердечно-сосудистой системы. В работе представлены данные, позволяющие не рекомендовать назначение тиазидов и комбинированных гипотензивных средств, имеющих таковые в своем составе, если форма нефролитиаза неизвестна (ограничение жесткое). Кроме того, в условиях уратного нефролитиаза желательно заменить ацетилсалициловую кислоту на клопидогрел, лозартан — на другой сартан или ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. Стоит с осторожностью назначать цитратные смеси при метафилактике и литолитической нефролитиаза, если отсутствует полная уверенность в компенсации сердечно-сосудистых заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рецидивирующий нефролитиаз, тиазиды, калийсберегающие диуретики, глифлозины, лозартан, ацетилсалициловая кислота, фуросемид, ацетазоломид, растительные диуретики, кислотность мочи.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Яровой С.К., Роюк Р.В. Сложности и ограничения в медикаментозной терапии пациента с рецидивирующим нефролитиазом и сопутствующими хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2024;8(4):235–239. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-8.

Difficulties and limitations in drug therapy of a patient with recurrent nephrolithiasis and concomitant chronic cardiovascular diseases

S.K. Yarovoy¹, R.V. Royuk²¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation²Branch No. 1 of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Nowadays, under conditions of an aging population, the comorbidity problem is of utmost importance in all branches of clinical medicine. The greatest difficulties are caused by the case when drug therapy of one nosology contradict with drugs prescribed for the treatment of another. In modern cardiology, extensive groups of diuretics and antihypertensives are widely used for therapy. At the same time, doctors do not always take into account the negative impact of cardiotropic therapy on the kidney stone disease process, as well as the general principles of metaphylaxis of nephrolithiasis on the cardiovascular system state. The paper presents data that allows to recommend the prescription of thiazides and combined antihypertensives, which have such in their composition, if the form of nephrolithiasis is idiopathic (stiff restriction). Besides, in conditions of urate nephrolithiasis, it is desirable to replace acetylsalicylic acid with clopidogrel, losartan with another sartin or an angiotensin-converting enzyme inhibitor. It is worth prescribing citrate mixtures with caution in metaphylaxis and nephrolithiasis litholysis, if there is no complete confidence in compensated cardiovascular diseases.

KEYWORDS: recurrent nephrolithiasis, thiazides, potassium-sparing diuretics, gliflozines, losartan, acetylsalicylic acid, furosemide, acetazolamide, natural diuretics, urine pH.

FOR CITATION: Yarovoy S.K., Royuk R.V. Difficulties and limitations in drug therapy of a patient with recurrent nephrolithiasis and concomitant chronic cardiovascular diseases. *Russian Medical Inquiry.* 2024;8(4):235–239 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-4-8.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в условиях старения населения проблема коморбидности приобретает первостепенное значение во всех отраслях клинической медицины. Наибольшие сложности вызывает ситуация, когда лекарствен-

ная терапия одной нозологии вступает в противоречие с препаратами, назначенными для лечения другой. Например, нельзя одновременно назначать больному препараты, повышающие и понижающие артериальное давление. Как ни странно, но при лечении пациентов с сочетанной

патологией несколькими специалистами даже такая комбинация встречается нередко. Причина — запредельная специализированность врачей. Ситуация, когда кардиолог в состоянии самостоятельно написать (следовательно, оценить ранее написанную и при необходимости самостоятельно исправить) адекватную схему терапии сахарного диабета, в настоящее время редкость. Это категорически не поддерживается администрацией всех уровней до министерства включительно. Задача кардиолога — лечение ишемической болезни сердца (ИБС), лечение диабета — задача врача-эндокринолога.

Сочетание ИБС и нефролитиаза с этой точки зрения еще сложнее. Нефролитиаз относится к урологии — специальности хирургического профиля, ИБС — к кардиологии, т. е. к профилю терапевтическому. Не очень глубокое знание вопросов кардиотропной терапии кажется вполне простительным для уролога. Однако ровно до момента, когда уролог такому пациенту начнет давать рекомендации по метафилактике нефролитиаза или до попытки литолиза (медикаментозного растворения камня). Кардиологи хорошо знают, какие ограничения накладывает дефицит фильтрационной функции почек (хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность (ХПН)) [1–3]. Кроме того, инструкция к любому препарату обязательно отражает особенности его назначения в условиях почечной недостаточности. Но в отношении нефролитиаза, как показывает реальная практика, понимания меньше. Между тем многие кардиотропные препараты имеют яркие почечные эффекты, которые могут оказаться небезразличными с точки зрения нефролитиаза.

Итак, какие ограничения по назначению лекарственных средств накладывают друг на друга ИБС, гипертоническая болезнь (ГБ) и нефролитиаз с позиции медикаментозной терапии?

КАРДИОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Среди препаратов, применяемых для лечения ИБС и ГБ, наибольшими почечными эффектами обладают, бесспорно, мочегонные средства.

Все диуретики, кроме осмотических, снижают удельный вес мочи за счет ее разведения. С точки зрения нефролитиаза это свойство очень позитивное. Считается, что при относительной плотности мочи <1010 мг/мл ни одна соль не может перейти в твердую фазу, поэтому обильный диурез с низкой плотностью — основной и едва ли не самый действенный путь метафилактики (предотвращение рецидива) нефролитиаза [4].

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ

Петлевые диуретики (фуросемид и торасемид) вызывают резкое увеличение объема отделяемой мочи с низким удельным весом. Яркость мочегонного эффекта делает их препаратами выбора для лечения отеочного синдрома на фоне декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5].

При длительном применении высоких и сверхвысоких доз (это чаще наблюдается при немедицинском приеме этих препаратов, например с целью снижения массы тела) фуросемид способен повреждать почечную ткань, что впоследствии может приводить к формированию ХПН [6, 7].

Однако при адекватном использовании у пациентов кардиологического профиля, в том числе и с нефролитиазом,

ухудшения почечной функции на фоне петлевых диуретиков не происходит. Наоборот, иногда наблюдается некоторое, хотя и клинически малозаметное, увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Среди мочегонных именно петлевые больше всех сохраняют свой эффект при прогрессировании почечной недостаточности (острой и хронической). При недиализной терминальной ХПН или олигурической острой почечной недостаточности фуросемид *de facto* остается единственным диуретиком, назначение которого вообще возможно с учетом соотношения эффективности и безопасности. Свойство фуросемида увеличивать диурез при любой СКФ, отличной от нулевой, особенно актуально при терапии острой подагрической почки (острая подагрическая нефропатия), в основе патогенеза которой лежит формирование микрокристаллов мочевой кислоты в почечных канальцах. Развивается она, главным образом, у пациентов с высокой сывороточной концентрацией мочевой кислоты и пониженным диурезом с высокой плотностью мочи, что при нефролитиазе и сопутствующей сердечной недостаточности встречается регулярно. Отметим, что в популяции пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) наиболее часто развивается именно уратный нефролитиаз [8].

Другое свойство петлевых диуретиков — способность повышать почечную экскрецию кальция — вполне безопасно с точки зрения рецидивов камнеобразования, так как полностью компенсируется повышенным диурезом и разведением мочи. Однако этот малоизвестный эффект приобретает особую востребованность при гиперкальциемиях. Фуросемид — практически единственный препарат «общетерапевтического профиля», которым можно попытаться несколько снизить сывороточную концентрацию кальция, не самый эффективный, но самый доступный. Гиперкальциемия при нефролитиазе — маркер гиперпаратиреоза, причем первичного, т. е. связанного с наличием гормонопродуцирующей опухоли, а это — показание к оперативному вмешательству. Но при необходимости назначения такому пациенту диуретиков фуросемид или торасемид — средства первого ряда.

ТИАЗИДЫ

Тиазиды обладают меньшим по выраженности мочегонным эффектом по сравнению с петлевыми диуретиками и нередко назначаются исключительно с целью натрийуреза без намерения значимо поднять объем выделяемой жидкости. Тиазиды уменьшают почечную экскрецию кальция. Эффект этот не очень яркий, но довольно хорошо изучен и доказан [9, 10].

Снижение почечной экскреции кальция должно благоприятно отражаться на частоте рецидивов кальций-оксалатного нефролитиаза. Гидрохлортиазид входит во все современные рекомендации по нефролитиазу, как отечественные [11], так и зарубежные [12–14]. Однако наиболее востребован гипокальциурический эффект тиазидов при идиопатической гиперкальциурии, где они выступают в качестве базовых препаратов постоянного (по сути, пожизненного) приема.

Кроме того, тиазиды могут повышать сывороточную концентрацию мочевой кислоты в крови и несколько снижать СКФ [15]. В условиях уратного нефролитиаза и отсутствия яркого мочегонного эффекта эти свойства глубоко негативны и даже небезопасны. При наличии почечной недостаточности, даже нетяжелой, получается совсем плохо — тиазиды еще больше снижают фильтрационную функ-

цию почек или вовсе не работают, но концентрацию уратов в крови повышают.

При сочетании ИБС или ГБ с нефролитиазом тиазиды имеют смысл назначать только при сохранной фильтрационной функции почек и когда имеются аргументы в пользу неуратной этиологии камней. Самый бесспорный аргумент — выполненный спектральный анализ удаленного или отошедшего камня. Однако есть и другие, менее весомые, но заслуживающие внимания: стойкая щелочная реакция мочи (особенно при отсутствии рецидивирующей мочевой инфекции) — мочевая кислота кристаллизуется только в кислой среде; мочевой осадок, состоящий из кристаллов фосфата или оксалата (они различаются по форме при микроскопии); рентгенопозитивность камней (уратные камни рентгеноотрицательны).

КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

Калийсберегающие диуретики спиронолактон, триамтерен, эплеренон несильно влияют на почечную экскрецию веществ — предшественников конкрементов. Их можно безопасно применять при любой форме нефролитиаза. Принципиальные ограничения хорошо известны всем кардиологам: не назначать при тяжелой почечной недостаточности, исходной гиперкалиемии любой этиологии и выраженности, по возможности избегать их сочетания с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и сартанами. Во всех ситуациях обсуждается риск тяжелой гиперкалиемии, в том числе и с потребностью в экстренном сеансе гемодиализа.

ИНГИБИТОР КАРБОАНГИДРАЗЫ

Ингибитор карбоангидразы ацетазоламид применяется преимущественно в неврологии для терапии внутричерепной гипертензии, в кардиологической практике используется нечасто, главным образом в составе комбинированной диуретической терапии рефрактерного отека синдрома на фоне терминальной ХСН [16].

Препарат обладает относительно слабым диуретическим эффектом, но очень резко защелачивает мочу. При фосфатном нефролитиазе это качество глубоко отрицательно, так как может усилить кристаллизацию фосфата, происходящую в щелочной среде. Но и при уратных камнях чрезмерное защелачивание тоже плохо. Может произойти кристаллизация фосфата (который всегда в норме содержится в моче) и его наслаивание на поверхность уратного камня. Все попытки медикаментозного растворения такого двухслойного камня обречены на неудачу. Ацетазоламид лучше вообще не назначать пациентам с рецидивирующим нефролитиазом [17]. Но если такая идея появилась, то следует хотя бы оценить исходную реакцию мочи (в общем анализе) и при щелочной реакции отказаться от препарата.

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ДИУРЕТИКИ

Растительные диуретики реализуют свой эффект через раздражение почечных канальцев. Они не влияют на почечную экскрецию солей. Кроме того, многие из них обладают некоторым антисептическим эффектом в просвете мочевыводящих путей. Все это делает фитопрепараты весьма востребованными при нефролитиазе [18, 19].

Однако их механизм действия не позволяет развивать достаточный по силе мочегонный эффект, чтобы пытаться

скомпенсировать им отекающий синдром или ХСН (хотя до разработки синтетических диуретиков эти состояния именно так и лечили). А отсутствие натрийуреза сильно обесценивает фитопрепараты при терапии ГБ. При сочетании ИБС, ГБ и нефролитиаза растительные диуретики могут рассматриваться лишь в качестве дополнительного компонента схемы терапии.

ГЛИФЛОЗИНЫ

Глифлозины — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа — изначально разрабатывались как пероральные сахароснижающие препараты. Однако впоследствии стали применяться в кардиологической практике в качестве диуретиков [20, 21].

В частности, дапаглифлозин включен в Клинические рекомендации Минздрава России по лечению ХСН (2022)¹.

Препараты этой группы вызывают обратимую медикаментозно индуцированную дисфункцию проксимального канальца, реализующуюся в глюкозурию. Таким образом, диуретический эффект глифлозинов реализуется по осмотическому типу.

В настоящее время четко показано [22], что назначение глифлозинов не сопровождается повышением риска развития пиелонефрита или других инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы *de novo*. Однако вполне очевидно, что не стоит их назначать на фоне обострения.

Целесообразно ли отменять их перед оперативным лечением нефролитиаза? Действующие клинические рекомендации и научная литература однозначного ответа на этот вопрос не дают. Однако, с нашей точки зрения, лучше отменить. Глюкозурия в условиях ятрогенной травмы почки, возможного нарушения уродинамики и обострения хронического пиелонефрита прогноз явно не улучшит.

Глифлозины, в частности дапаглифлозин, склонны увеличивать почечную экскрецию мочевой кислоты. Однако возможные риски, связанные с рецидивированием камней, полностью компенсируются повышением диуреза [22]. Глифлозины можно назначать при любой форме нефролитиаза, в том числе и при уратном.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Ацетилсалициловая кислота широко применяется в качестве антиагреганта при лечении ИБС. Как и любая другая кислота, она склонна закислять мочу, что при уратном нефролитиазе весьма нежелательно. У этих больных целесообразно использовать антиагреганты некислотной природы, например клопидогрел.

Если у пациента наблюдаются камни другого состава, ограничений относительно выбора антиагреганта нет.

ЛОЗАРТАН

Лозартан обладает слабым урикозурическим действием — единственный из всей фармакологической группы блокаторов рецепторов ангиотензина II [23]. В литературе нет данных, что этот препарат склонен повышать частоту рецидивов уратного нефролитиаза. Тем не менее, учитывая необходимость длительного приема, пациенту с рецидивирующими камнями, состоящими из мочевой кислоты и ее солей, целесообразно назначить любой другой сартан или ингибитор АПФ.

¹ Стандарт медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение). Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 апреля 2022 г. № 272н. (Электронный ресурс.) URL: https://vokcc34.ru/documents/amb/N272n_200422.pdf (дата обращения: 20.03.2024).

МЕТАФИЛАКТИКА НЕФРОЛИТИАЗА И ЛИТОЛИЗ

В настоящее время патогенез нефролитиаза все еще является предметом научных исследований. Существует множество самых разных гипотез камнеобразования, в том числе инфекционная [24].

Полностью бесспорными факторами камнеобразования могут считаться три:

- ♦ повышенная почечная экскреция субстанции, из которой формируются конкременты;
- ♦ реакция мочи, при которой растворимость данного вещества снижается;
- ♦ низкий диурез с высокой плотностью мочи.

Следовательно, для уменьшения риска рецидивирования камня нужно:

- 1) снизить почечную экскрецию вещества, из которой этот конкремент состоит;
- 2) изменить реакцию мочи в сторону, при которой растворимость вещества-предшественника вырастет;
- 3) обеспечить высокий диурез с низкой плотностью мочи.

Если сформированный камень потенциально растворим (а процесс камнеобразования не ограничивается фазовым переходом вещества-предшественника), то в основе медикаментозного литолиза лежат те же самые принципы — минимизировать концентрацию вещества в жидкой фазе, создать реакцию, при которой его растворимость максимальная. И самой главное — поддерживать все это на протяжении длительного времени.

Как ни странно, но наиболее действенным, причем при всех формах нефролитиаза, является пункт 3 — высокий диурез с низкой плотностью мочи. Именно на этом жидется весь эффект фитотерапии при нефролитиазе и большая часть эффекта лечебной минеральной воды (но там еще присутствует возможность изменения реакции мочи, так как вода бывает кислая и щелочная) [25].

Однако вызвать полиурию просто, а поддерживать ее на протяжении длительного времени сложно. Мочегонный эффект фитопрепаратов (причем всех без исключения) конечен во времени и не превышает месяца. Обычно рекомендуют их менять не реже чем 1 раз в 2 нед. Синтетические диуретики обладают более ярким и стойким мочегонным действием, однако склонны вызывать электролитные расстройства и другие нежелательные явления. В реальной практике с целью метафилактики применяются только тиазиды в низких (недиуретических) дозировках [26].

Ни один диуретик, назначенный в адекватной дозировке, не в состоянии длительно поддерживать полиурию без водной нагрузки. Но водная нагрузка предполагает сохранную ССС. В условиях ИБС попытка заставить пациента употреблять более 2000 мл жидкости в сутки обычно приводит не к повышению диуреза, а, наоборот, к его снижению и появлению отеков вследствие декомпенсации состояния ССС. Плотность мочи при этом парадоксальным образом растет, иногда до фантастических значений — 1035–1040 мг/мл, если почка функционально сохранна.

В популяции пациентов кардиологического профиля наиболее часто встречаются уратные камни, которые потенциально растворимы и потенциально предотвратимы медикаментозно. Их и рассмотрим.

Снизить почечную экскрецию мочевой кислоты несложно. Ингибиторы ксантинооксидазы, в частности аллопуринол, блокируют синтез мочевой кислоты на последнем этапе. Хорошо растворимый ксантин бес-

препятственно выводится почкой. Но аллопуринол имеет не самый благоприятный профиль безопасности — характерны гепатотоксичность и диспептические явления, а принимать его такой пациент должен неопределенно долго. Кроме того, прием аллопуринола все равно предполагает повышенный диурез (о чем имеется упоминание в инструкции к нему).

Фебуксостат отличается от аллопуринола лучшим профилем безопасности и назначается обычно при непереносимости последнего [27]. Однако эффективность этих препаратов соизмерима.

ИЗМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ МОЧИ

При уратном нефролитиазе желательнее умеренное защелачивание мочи, что в реальной клинической практике достигается назначением цитратных смесей. Суточная дозировка варьирует в зависимости от текущей реакции мочи, которую пациент ежедневно контролирует посредством индикаторных полосок, поставляющихся в комплекте с препаратом. Но и здесь все сложнее, чем кажется на первый взгляд. Уралит представляет собой гидроцитрат натрия и калия. Блемарен содержит чистую лимонную кислоту (кислотный остаток которой при метаболизме дает выраженную щелочную реакцию, полностью затмевающую прямое ее закисляющее действие), бикарбонат калия и цитрат натрия.

Таким образом, назначение цитратной смеси означает дополнительное введение в организм натрия в не слишком больших количествах, но для пациента с ХСН или плохой компенсацией ГБ и умеренный избыток натрия может оказаться критичным. Клинически проявляется это чаще всего в виде снижения эффекта от гипотензивных препаратов, особенно ингибиторов АПФ и сартанов.

Получается, что едва ли не единственный путь метафилактики нефролитиаза у данной группы пациентов — это компенсация по кардиологическому заболеванию. Только после этого можно попытаться увеличить диурез за счет очень умеренного повышения водной нагрузки. И только у таких пациентов цитратные смеси будут приносить пользу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, есть 3 основные рекомендации (ограничения) терапевтам и кардиологам относительно пациентов с сопутствующим нефролитиазом:

- ♦ не назначать тиазиды и комбинированные гипотензивные средства, имеющие их в своем составе, если форма нефролитиаза неизвестна (ограничение жесткое);
 - ♦ если нефролитиаз уратный, заменить ацетилсалициловую кислоту на клопидогрел (желательно), а лозартан — на другой сартан или ингибитор АПФ (желательно);
 - ♦ не назначать или отменить глифлозины при наличии активности пиелонефрита (ограничение жесткое).
- Аналогичные рекомендации (ограничения) урологам относительно пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями ССС:
- ♦ не назначать повышенную водную нагрузку и цитратные смеси, если нет полной уверенности в компенсации состояния ССС (ограничение жесткое);
 - ♦ не пытаться заменять синтетические диуретики фитопрепаратами и наоборот (ограничение жесткое).

Литература / References

- Dhayat N.A., Bonny O., Roth B. et al. Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence. *N Engl J Med.* 2023;388(9):781–791. DOI: 10.1056/NEJMoa2209275.
- Gembillo G., Visconti L., Giusti M.A. et al. Cardiorenal Syndrome: New Pathways and Novel Biomarkers. *Biomolecules.* 2021;11(11):1581. DOI: 10.3390/biom11111581.
- Rubinstein J., Sanford D. Treatment of Cardiorenal Syndrome. *Cardiol Clin.* 2019;37(3):267–273. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.04.002.
- Baumann J.M., Casella R. Prevention of Calcium Nephrolithiasis: The Influence of Diuresis on Calcium Oxalate Crystallization in Urine. *Adv Prev Med.* 2019;2019:3234867. DOI: 10.1155/2019/3234867.
- Siddiqi A.K., Javaid H., Ahmed M. et al. Clinical Outcomes With Furosemide Versus Torsemide in Patients With Heart Failure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(11):101927. DOI: 10.1016/j.cprcardiol.2023.101927.
- Есаян А.М., Барабанова В.В., Титова В.А. и др. Влияние фуросемида на течение экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология.* 1999;3(2):73–77. DOI: 10.24884/1561-6274-1999-3-2-73-77.
- Essaian A.M., Barabanova V.V., Titova V.A. et al. The influence of furosemide during the development of chronic renal failure in experiment. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 1999;3(2):73–77 (in Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-1999-3-2-73-77.
- Барабанова Т.А., Пенчул Н.А. Экспериментальная хроническая почечная недостаточность и сократимость миокарда. Сообщение I. *Нефрология.* 1998;3(3):104–109.
- Barabanova T.A., Penchul N.A. Experimental chronic renal failure and myocardial contractility. Message I. *Nephrology.* 1998;3(3):104–109 (in Russ.).
- Яровой С.К., Рюк П.В. Особенности патогенеза и клинического течения нефролитиаза на фоне хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Урология.* 2021;3:33–38. DOI: 10/18565/urology.2021.3.33-38.
- Yarovoy S.K., Royuk R.V. Features of the pathogenesis and clinical course of nephrolithiasis against the background of chronic diseases of the cardiovascular system. *Urologiya.* 2021;3:33–38 (in Russ.). DOI: 10/18565/urology.2021.3.33-38.
- Cunha T.D.S., Gomes S.A., Heilberg I.P. Thiazide and thiazide-like diuretics in nephrolithiasis. *J Bras Nefrol.* 2021;43(1):103–109. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0148.
- Vigen R., Weideman R.A., Reilly R.F. Thiazide diuretics in the treatment of nephrolithiasis: are we using the minaevidence-based fashion? *Int Urol Nephrol.* 2011;43(3):813–819. DOI: 10.1007/s12555-010-9824-6.
- Поселюгина О.Б., Алеев Э.Р., Коричкина Л.Н. и др. Современный взгляд на консервативную терапию пациентов, страдающих оксалатным нефролитиазом. *Современные проблемы науки и образования.* 2022;6–2:18. DOI: 10.17513/spno.32202.
- Poselyugina O.B., Aleev E.R., Korichkina L.N. et al. Modern view on conservative therapy of patients suffering from oxalate nephrolithiasis. *Modern problems of science and education.* 2022;6–2:18 (in Russ.). DOI: 10.17513/spno.32202.
- Hsi R.S., Tasian G., Maalouf N.M. Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence. *N Engl J Med.* 2023;388(21):2014–2015. DOI: 10.1056/NEJMc2304100.
- Fuster D.G., Bonny O., Roth B. Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence. Reply. *N Engl J Med.* 2023;388(21):2015–2016. DOI: 10.1056/NEJMc2304100.
- Reilly R.F., Peixoto A.J., Desir G.V. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1893–1903. DOI: 10.2215/CJN.04670510.
- Ala-Mutka E.M., Rimpelä J.M., Fyhrquist F. et al. Effect of hydrochlorothiazide on serum uric acid concentration: a genome-wide association study. *Pharmacogenomics.* 2018;19(6):517–527. DOI: 10.2217/pgs-2017-0184.
- Mullens W., Dauw J., Martens P. et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med.* 2022;387(13):1185–1195. DOI: 10.1056/NEJMoa2203094.
- Au J.N., Waslo C.S., McGwin G.Jr. et al. Acetazolamide-Induced Nephrolithiasis in Idiopathic Intracranial Hypertension Patients. *J Neuroophthalmol.* 2016;36(2):126–130. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000330.
- Григорян В.А., Амосов А.В., Султанова Е.А. и др. Применение Канефрона® N при мочекаменной болезни. *PMЖ.* 2011;16:1033.
- Grigoryan V.A., Amosov A.V., Sultanova E.A. et al. The use of Kanefron N in urolithiasis. *RMJ.* 2011;16:1033 (in Russ.).
- Kasote D.M., Jagtap S.D., Thapa D. et al. Herbal remedies for urinary stones used in India and China: A review. *J Ethnopharmacol.* 2017;203:55–68. DOI: 10.1016/j.jep.2017.03.038.
- McMurray J.J., DeMets D.L., Inzucchi S.E. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1402–1411. DOI: 10.1002/ehf.1548.
- Kosiborod M.N., Jhund P.S., Docherty K.F. Effects of dapagliflozin on symptoms, function and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF Trial. *Circulation.* 2019;141:90–99. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.
- Салухов В.В., Котова М.Е. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2019;8(3):61–74. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-13007.
- Salukhov V.V., Kotova M.E. The main effects caused by SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and the mechanisms that determine them. *Endocrinology: news, opinions, training.* 2019;8(3):61–74 (in Russ.). DOI: 10.24411/2304-9529-2019-13007.
- Sica D.A., Schoolwerth A.C. Part 1. Uric acid and losartan. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11(5):475–482. DOI: 10.1097/00041552-200209000-00001.
- Rieu P. Lithiases d'infection [Infective lithiasis]. *Ann Urol (Paris).* 2005;39(1):16–29 (in French). DOI: 10.1016/j.anuro.2005.01.001.
- Саенко В.С., Газимиев М.А., Песегов С.В., Аляев Ю.Г. Метафилактика мочекаменной болезни. Часть I. Факторы роста заболеваемости мочекаменной болезнью. Современный взгляд на механизмы камнеобразования. *Урология.* 2018;4:156–165. DOI: 10.18565/urology.2018.4.161-169.
- Saenko V.S., Gazimiev M.A., Pesegov S.V., Alyaev Yu.G. Methanaphylaxis of urolithiasis. Part 1. Factors for increasing incidence of urolithiasis. Current theories of renal stone formation. *Urologiya.* 2018;4:156–165 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2018.4.161-169.
- Dhayat N.A., Faller N., Bonny O. et al. Efficacy of standard and low dose hydrochlorothiazide in the recurrence prevention of calcium nephrolithiasis (NOSTONE trial): protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):349. DOI: 10.1186/s12882-018-1144-6.
- Schumacher H.R.Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540–1548. DOI: 10.1002/art.24209.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Яровой Сергей Константинович — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, врач клинической фармаколог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 105425, Россия, г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-4543-1480.

Рюк Руслан Валерьевич — к.м.н., начальник урологического отделения филиала № 1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; 105094, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3; ORCID iD 0000-0002-8335-030X.

Контактная информация: Рюк Руслан Валерьевич, e-mail: royuk@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.02.2024.

Поступила после рецензирования 28.02.2024.

Принята в печать 26.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Sergey K. Yarovoy — Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Researcher, Clinical Pharmacologist, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 51, build. 1, 3rd Parkovaya, Moscow, 105425, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4543-1480.

Ruslan V. Royuk — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Urology, Branch No. 1 of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital; 3, Gospitalnaya sq., Moscow, 105094, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8335-030X.

Contact information: Ruslan V. Royuk, e-mail: royuk@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 02.02.2024.

Revised 28.02.2024.

Accepted 26.03.2024.



ВИФЕРОН® КОМПЛЕКСНАЯ ЗАЩИТА

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ,
ОПОСРЕДОВАННОЕ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ,
ПРОТИВОВИРУСНОЕ
ДЕЙСТВИЕ



Применение препарата ВИФЕРОН® в составе комплексной терапии хронического бактериального простатита способствовало¹:



уменьшению доли пациентов с патогенной микрофлорой в секрете предстательной железы с 84,3% до 17,4%



снижению количества пациентов с рецидивами хронического простатита в 6 раз



снижению выраженности инфекционно-воспалительных процессов в предстательной железе



улучшению уродинамических показателей: скорости мочеиспускания, объема выводимой мочи



P N000017/01

Схема применения препарата ВИФЕРОН®

ВИФЕРОН® 1 000 000 ME
по 1 суппозиторию
2 раза в сутки через 12 часов

Для медицинских работников и фармацевтов

¹ Ибишев Х.С., Коган М.И., Дубенский В.В., Дубенский Вл.В., Шорманов И.С., Соловьев А.С., Баженов И.В., Романенко Д.В., Выжлова Е.Н. Эффективность и безопасность препарата интерферона альфа-2b в комплексной терапии пациентов с хроническим бактериальным простатитом: многоцентровое рандомизированное клиническое исследование // Лечащий врач. 2023; 3 (26): 35-42. DOI: 10.51793/OS.2023.26.3.006.

² Инструкция по медицинскому применению P N000017/01.



У пациента
появились вопросы?

Грамотные ответы здесь:
zdravcode.ru



Реклама

«Код здоровья» — медицинская информация доступным языком
«Код здоровья» — это медицинский онлайн-журнал, предлагающий свежие и актуальные материалы о здоровье и медицине. В журнале освещаются самые разнообразные темы: диагностика и лечение заболеваний, их профилактика, механизм действия лекарственных средств, суть современных методов исследования, принципы здорового образа жизни и многое другое. Статьи в «Код здоровья» написаны опытными специалистами и адаптированы редакторами для широкого круга читателей, которые получают максимально достоверную медицинскую информацию в доступной и понятной форме.