



PMJ.
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 Into-Sana, Одесса, Украина

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

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, ФГАУ 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

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

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

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

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

Драпкина Оксана Михайловна, член-корр. 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 МГМСУ им. А.И. Евдокимова 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

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, ФГАУ 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 МГМСУ им. А.И. Евдокимова 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, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

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

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

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

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

РМЖ.**Медицинское обозрение**

Т. 6, № 4, 2022

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

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

Ж.Г. Оганезова

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

директор по развитию

А.М. Шутая

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. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 40 000 экз. Заказ № 314426

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

«РМЖ (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 несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовСтатьи доступны под лицензией Creative Commons
«Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,614

▲ – на правах рекламы

Свободная цена

Дата выхода в свет

31.05.2022

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Опыт применения симультанных
операций у больных с варикозной
болезнью и грыжами передней
брюшной стенки***А.И. Чернооков, М.Р. Кузнецов,**С.И. Кандыба, А.А. Атаян,**Ю.Н. Лебедева, А.А. Рамазанов*

164

**Морфология регионарных
лимфатических узлов
при экспериментальном канцерогенезе
предстательной железы***В.В. Астахов, А.А. Ломшаков,**Т.А. Цехмистренко, О.Ф. Выхристюк,**М.В. Улога, И.Ю. Бородина, А.О. Толкачев*

171

ОБЗОРЫ

**Ангиопластика баллонными
катетерами с лекарственным
покрытием при заболеланиях
артерий нижних конечностей***С.А. Папоян, А.А. Щеголев,**Д.Г. Громов, К.С. Асатуриян*

177

**Умное сложение — это умножение:
обзор сочетанного применения
препаратов гиалуроновой кислоты
и полинуклеотидов для внутрисуставного
введения при остеоартрите***И.С. Свиницкая, К.Ю. Волков*

182

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Осознанный подход к выбору
консервативной терапии ДГПЖ***Н.А. Нашивичникова*

187

**Популяция тучных клеток
в яичке при патоспермии***Н.Г. Кульченко*

195

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. Gubergriks, 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, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 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

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. Fazylov, 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. Verkin, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Sergei E. Voskanyan, Professor, Burnatsyan 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, Corresponding Member 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, Corresponding Member 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. Sverzhvsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

Igor' V. Maev, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 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, Professor, 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

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.6, № 4, 2022

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

Yuliya E. Efremova

Scientific Editors

Janna G. Oganezova

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Vita N. Kalinina

Director of Development

Alexandra M. Shutaya

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, Elektrozavodskaya str.,
Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 40,000 copies. Order № 314426

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).

Open price

Date of issue:

May 31, 2022

Contents

ORIGINAL RESEARCH

**Concurrent surgeries in patients
with varicose vein disease
and ventral hernias**

A.I. Chernookov, M.R. Kuznetsov,

S.I. Kandyba, A.A. Atayan,

Yu.N. Lebedeva, A.A. Ramazanov

164

**Morphology of regional lymph nodes
in experimental prostate carcinogenesis**

V.V. Astashov, A.A. Lomshakov,

T.A. Tsekhmistrenko, O.F. Vykhristyuk,

M.V. Uloga, I.Yu. Borodina, A.O. Tolkachev

171

REVIEW ARTICLES

**Drug-coated balloon
angioplasty in peripheral
arterial disease**

S.A. Papoyan, A.A. Shchegolev,

D.G. Gromov, K.S. Asaturyan

177

**Smart addition is multiplication:
a review concerning combined use
of hyaluronic acid and polynucleotides
for intra-articular administration
in osteoarthritis**

I.S. Svintsitskaya, K.Yu. Volkov

182

CLINICAL PRACTICE

**Informed method of choice
concerning conservative
therapy of BPH**

N.A. Nashivochnikova

187

**Mast cell population
in the testicle during pathospermia**

N.G. Kulchenko

195

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-164-170

Опыт применения симультанных операций у больных с варикозной болезнью и грыжами передней брюшной стенки

А.И. Чернооков¹, М.Р. Кузнецов², С.И. Кандыба³, А.А. Атаян²,
Ю.Н. Лебедева¹, А.А. Рамазанов⁴

¹ФГБОУ ВО «МГУПП», Москва, Россия

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

³ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

⁴ГАУЗМО КЦВМИР, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: обоснование целесообразности применения симультанных операций у больных с варикозной болезнью и грыжами передней брюшной стенки.

Материал и методы: в работе приведены результаты лечения 82 больных с грыжами передней брюшной стенки и варикозной болезнью вен нижних конечностей. Выбор метода и объем хирургического вмешательства определяли на основании данных клинического и инструментального обследования. Чаще всего выполняли операцию Лихтенштейна и ненатяжную герниопластику в сочетании с кроссектомией, эндовасальную лазерную коагуляцию, радиочастотную облитерацию вен. Отдаленные результаты проанализированы через 1–2 года после применения симультанных операций. Качество жизни перед проведением оперативного вмешательства и через год после него оценивали по опроснику SF-36.

Результаты исследования: среди пациентов было 45 (54,9%) мужчин и 37 (45,1%) женщин в возрасте от 19 до 69 лет. У 20 (24,4%) из поступивших работа была связана с физической нагрузкой, и 56 (68,3%) человек находились в наиболее трудоспособном возрасте — от 19 до 50 лет. При поступлении в клинику жалобы предъявляли 78 пациентов. Наиболее часто у них наблюдалось сочетание варикозной болезни с паховой или пупочной грыжей. После применения симультанных операций у данной категории пациентов не наблюдалось специфических осложнений, а также осложнений, связанных одновременно с обоими заболеваниями. В отдаленном периоде пациенты отметили улучшение общего состояния здоровья на 23,2%. В предоперационном периоде показатель физического функционирования составил 41,27 балла, после операции по оценкам пациентов отмечено увеличение данного показателя в 1,6 раза, до 67,32 балла.

После операции наблюдалась наибольшая положительная динамика жизненной активности (42,8%) и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (57,3%). Показано увеличение всех показателей качества жизни на 18,2–53,9% у пациентов, перенесших симультанные операции.

Заключение: полученные результаты демонстрируют безопасность и высокую эффективность симультанных операций у пациентов с варикозной болезнью и грыжами передней брюшной стенки. Таким образом, применение симультанных операций является альтернативой этапному лечению пациентов с варикозной болезнью и грыжами передней брюшной стенки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: симультанные операции, варикозная болезнь, грыжи передней брюшной стенки, качество жизни, послеоперационные осложнения.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чернооков А.И., Кузнецов М.Р., Кандыба С.И. и др. Опыт применения симультанных операций у больных с варикозной болезнью и грыжами передней брюшной стенки. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(4):164–170. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-164-170.

Concurrent surgeries in patients with varicose vein disease and ventral hernias

A.I. Chernookov¹, M.R. Kuznetsov², S.I. Kandyba³, A.A. Atayan²,
Yu.N. Lebedeva¹, A.A. Ramazanov⁴

¹Moscow State University of Food Production, Moscow, Russian Federation

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

³Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russian Federation

⁴Clinical Center for Restorative Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to substantiate the feasibility of concurrent surgeries in patients with varicose vein disease and anterior abdominal wall hernias (ventral hernias).

Patients and Methods: the paper presents the treatment results of 82 patients with ventral hernias and lower limb varicose vein disease. The method choice and the scope of surgical intervention were determined on the basis of clinical and instrumental examination data. Commonly, Lichtenstein tension-free hernia repair in combination with crossectomy, endovasal laser coagulation (EVLC), varicose veins radiofrequency ablation (VVRFA) were performed. The long-term results were analyzed 1–2 years after the use of concurrent surgeries. The life quality before surgery and a year after was determined by the SF-36 questionnaire.

Results: the patients consisted of 45 (54.9%) men and 37 (45.1%) women aged 19 to 69 years. In 20 (24.4%) of the admitted patients, work was associated with physical activity, and 56 (68.3%) patients were at the most capable age: 19 to 50 years. Upon admission to the clinic, 78 patients had complaints. Commonly, they had a combination of varicose vein disease with inguinal or umbilical hernias. After the use of concurrent surgeries, no specific complications were observed in this patient cohort, as well as complications associated with both diseases concomitantly. In the long-term period, patients noted an improvement in their general health by 23.2%. In the preoperative period, the indicator of physical functioning was 41.27 points; after the operation, there was an increase in this indicator according to patients' estimates by 1.6 times — to 67.32 points.

After surgery, the greatest positive trend of vital activity (42.8%) and role limitations due to emotional state (57.3%) were observed. There was an increase in all indicators of life quality by 18.2–53.9% in patients who underwent concurrent surgeries.

Conclusion: the obtained results demonstrated the safety and high efficacy of concurrent surgeries in patients with varicose vein disease and ventral hernias. Thus, the use of concurrent surgeries is considered to be an alternative to the staged treatment of patients with varicose vein disease and ventral hernias.

KEYWORDS: concurrent surgeries, varicose vein disease, ventral hernias, life quality, postoperative complications.

FOR CITATION: Chernookov A.I., Kuznetsov M.R., Kandyba S.I. et al. Concurrent surgeries in patients with varicose vein disease and ventral hernias. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(4):164–170 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-164-170.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в России вследствие увеличения продолжительности жизни и улучшения инструментальной диагностики наблюдается рост числа больных с множественной хирургической патологией [1, 2]. По статистическим данным, варикозная болезнь и грыжи передней брюшной стенки — одни из наиболее распространенных хирургических заболеваний, которые являются следствием дисплазии соединительной ткани и нарушений обмена коллагена [3]. В настоящее время прослеживается тенденция к ежегодному приросту числа пациентов с грыжами передней брюшной стенки в сочетании с различными хирургическими заболеваниями, особенно у людей старше 40 лет [4, 5]. Согласно опубликованным на страницах медицинской печати данным грыжи живота наиболее часто сочетаются с хроническим калькулезным холециститом и гинекологической патологией [6–11]. Однако полагаем, что чаще всего грыжам сопутствует варикозная болезнь, которая на сегодняшний день является самым распространенным хирургическим заболеванием [12–14].

Сочетание грыж передней брюшной стенки и варикозной болезни в большинстве случаев сопровождается выраженной клинической симптоматикой, имеет прогрессирующее течение и может сопровождаться развитием тяжелых осложнений со стороны обоих заболеваний [15]. Данная патология приводит к существенному снижению показателей качества жизни, временной и стойкой потере трудоспособности у 1–14,2% пациентов [16, 17].

Одним из перспективных направлений в хирургии последних десятилетий является проведение симультанных операций у пациентов с сочетанной хирургической патологией [18–22]. По мнению В.А. Гольбрайха и соавт. [1], применение данного вида вмешательств позволяет значительно повысить эффективность лечения больных с множественной хирургической патологией. Обоснованность выполнения симультанных операций у хирургических больных представлена во многих исследованиях [23–25]. Однородная коррекция двух и более болезней позволяет избежать стрессов, связанных с повторной операцией и наркозом, обострения заболевания в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах, способствует улучшению качества жизни [11]. Согласно результатам исследования N.T. Orr et al. [9] выполнение симультанных операций у пациентов с хроническим калькулезным холециститом и грыжами передней брюшной стенки в 1,3 раза

экономически выгоднее по сравнению с поэтапным хирургическим лечением.

Использование этапных оперативных вмешательств в хирургии сочетанных заболеваний приводит к упущению оптимальных сроков оперативного лечения, прогрессированию обоих заболеваний, повышению вероятности развития осложнений, дополнительным эмоциональным нагрузкам и снижению качества жизни этой категории больных. Однако, по данным современной медицинской литературы, в плановой хирургии одновременная хирургическая коррекция проводится лишь у 3,7–4,2% пациентов [21, 22, 26]. В то же время широкое распространение лапароскопических операций, малоинвазивных высокотехнологичных вмешательств, улучшение технической оснащенности хирургических стационаров, повышение медицинской образованности и социальной активности населения способствовали в последние годы некоторому увеличению числа симультанных оперативных вмешательств. Ряд авторов считают целесообразным расширять спектр и увеличивать количество симультанных операций в условиях плановой хирургии [2, 4, 20, 24, 27]. Другие исследователи рекомендуют стремиться выполнять данные вмешательства с использованием малоинвазивных технологий, что, по их мнению, способствует более легкому течению раннего послеоперационного периода [28, 29].

Внедрение в хирургическую практику современных хирургических технологий, аппаратов для эндовенозного термолиза, сетчатых протезов последнего поколения (самофиксирующиеся имплантаты), усовершенствованного инструментария (герниостеплеры) позволило существенно снизить травматичность и уменьшить продолжительность оперативных вмешательств по поводу грыж передней брюшной полости и варикозной болезни [12]. Длительность симультанных вмешательств незначительно превышает продолжительность изолированного вмешательства, особенно если они выполняются из единого доступа [19, 30].

В настоящее время целесообразность применения симультанных операций очевидна, однако остается актуальной проблема четкого определения показаний к их применению, выбора рационального хирургического доступа, объема и метода хирургического лечения в зависимости от индивидуальных клинических особенностей обоих заболеваний [4, 25, 26, 31]. Требуется уточнения последовательность выполнения этапов сочетанной операции у пациен-

Таблица 1. Виды симультанных операций

Table 1. Types of concurrent surgeries

Операция / Chirurgie	Кроссэктомия, ЭВЛК Crossectomy, EVLC	Кроссэктомия, РЧО Crossectomy, RFA	Стриппинг Stripping	Рекроссэктомия Recrossectomy
Герниопластика по Лихтенштейну Lichtenstein tension-free hernia repair	21	2	10	2
TEP	2	-	-	-
TAPP	1	-	-	-
Герниопластика sublay / Sublay mesh repair	19	2	18	-
Герниопластика onlay / Onlay mesh repair	3	1	-	-
Герниопластика IPOM / IPOM repair	1	-	-	-
Всего / Total	47	5	28	2

Примечание. TEP — тотальная экстраперитонеальная аллопластика (Total Extraperitoneal Plastic), TAPP — лапароскопическая (чрезбрюшинная) преперитонеальная аллопластика (Transabdominal Preperitoneal Plastic), IPOM — интраперитонеальная герниопластика (Intraperitoneal Onlay Mesh).

Note. TEP — Total Extraperitoneal Plastic, TAPP — Transabdominal Preperitoneal Plastic, IPOM — Intraperitoneal Onlay Mesh.

тов с варикозной болезнью и грыжами передней брюшной стенки. На сегодняшний день мало изучена динамика качества жизни после одномоментной коррекции множественной хирургической патологии [15, 17].

Цель исследования: обоснование целесообразности применения симультанных операций у больных с варикозной болезнью и грыжами передней брюшной стенки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базах кафедры «Хирургия повреждений» МИНО МГУПП с января 2006 г. по апрель 2016 г. находилось на лечении 82 больных с грыжами передней брюшной стенки и варикозной болезнью вен нижних конечностей. Все пациенты обследовались амбулаторно и поступали в клинику в день оперативного вмешательства. Диагноз устанавливали на основании данных опроса, осмотра пациентов, инструментальных методов исследования. Всем больным перед операцией было выполнено дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей. Во время проведения ультразвукового исследования оценивали вариантную анатомию подкожных вен, состояние клапанного аппарата, диаметр и протяженность варикозно-измененных вен.

Выбор метода и объем хирургического вмешательства определяли на основании данных клинического и инструментального обследования. Все пациенты были оперированы в плановом порядке под субарахноидальной анестезией с внутривенной седацией в условиях стационара одного дня. Были выполнены различные варианты симультанных оперативных вмешательств, характеристика которых представлена в таблице 1.

Чаще всего выполняли операцию Лихтенштейна и ненатяжную герниопластику в сочетании с кроссэктомией, эндовазальной лазерной коагуляцией (ЭВЛК), радиочастотной облитерацией (РЧО) вен. В ходе эндовазального термолиза кроссэктомию проводили из-за невозможности ранней активизации больных и для профилактики развития термоиндуцированного тромбоза. С учетом анатомической близости сафено-фemorального соустья и пахового канала при односторонней локализации паховой грыжи и варикозно-расширенных вен у 21 (25,6%) пациента сопутствующую кроссэктомию или рекроссэктомию выполняли из одного пахового

доступа, что позволило сократить продолжительность вмешательства и улучшить косметический результат. Эндовазальный термолиз осуществляли с помощью аппаратов Dioderm (Испания) с длиной волны 1500 нм, VNUS REGPLUS (США). Различные виды стриппинга магистральных подкожных вен были сделаны 28 пациентам. Такие операции в большинстве случаев выполнялись до внедрения в практику методов эндовазального термолиза. В настоящее время такие вмешательства выполняем при диаметре сафено-фemorального соустья более 15 мм. Из них короткий стриппинг был выполнен у 7 больных, криофлебэктомия — у 5 (аппарат ERBOKRYO SA, Германия), Pin-стриппинг — у 12, длинный стриппинг — у 4 пациентов. При срединных грыжах передней брюшной стенки в большинстве случаев применяли герниопластику по методике sublay, реже — onlay и IPOM. Для герниопластики использовали полипропиленовые, полиэстеровые, композитные сетчатые имплантаты.

Определяли выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Также было изучено качество жизни по опроснику SF-36 до операции и через 1 год после операции. Данный опросник активно используется хирургами для оценки качества жизни у пациентов с грыжами передней брюшной стенки и у больных с варикозной болезнью. Опросник содержит 8 шкал, по каждой из которых пациент субъективно оценивал свое состояние от 0 (минимальный уровень благополучия) до 100 баллов (полное физическое и душевное благополучие). Шкалы 1–4 отражают состояние физического компонента здоровья, 5–8 — психологического. Определение динамики различных показателей качества жизни позволяет оценить эффективность выполнения симультанной операции у данной категории пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди включенных в исследование было 45 (54,9%) мужчин и 37 (45,1%) женщин в возрасте от 19 до 69 лет (средний возраст $44,8 \pm 0,2$ года). У 20 (24,4%) из поступивших работа была связана с физической нагрузкой, и 56 (68,3%) человек находились в наиболее трудоспособном возрасте — от 19 до 50 лет. При поступлении в клинику жалобы предъявляли 78 человек (табл. 2).

Наиболее часто наблюдались боли в области грыжевого выпячивания в покое и при движении, дискомфорт, быстрая утомляемость нижних конечностей, ограничение физической нагрузки.

Из анамнеза была установлена продолжительность варикозной болезни, которая варьировала от 2 до 18 лет (среднее значение 12,4 года). Согласно международной классификации СЕАР клинический класс С2 наблюдался у 19 (23,2%) пациентов, С3 — у 61 (74,4%), С4 — у 2 (2,4%). Из них у 6 больных выявлен рецидив варикозной болезни, который развился в различные сроки после выполнения разных видов оперативных вмешательств. Сроки грыженосительства у пациентов варьировали от 3 мес. до 8 лет, при этом в течение 1 года после появления грыжи поступили 29 пациентов, от 1 года до 4 лет — 37, через 5 лет и более — 16. Распределение пациентов в зависимости от локализации грыж передней брюшной стенки представлено в таблице 3.

Таким образом, наиболее часто у пациентов наблюдалось сочетание варикозной болезни с паховой или пупочной грыжей. Рецидивная паховая грыжа была у 1 пациента, рецидив пупочной грыжи наблюдался в 2 случаях. Ожирение отмечено у 7 пациентов, сопутствующим заболеванием, которые сопровождались периодическим повышением внутрибрюшного давления, — у 18, грыженосительство у ближайших родственников — у 24.

Варикозная трансформация большой подкожной вены выявлена в 80 случаях, малой подкожной вены — в 2 случаях. Диаметр сафено-фemorального и сафено-попliteального соустьев варьировал от 8 до 18 мм, составив в среднем 11,4 мм. Причиной рецидива варикозной болезни в 2 случаях была культя большой подкожной вены с приустьевыми притоками, в 1 случае — реканализация коагулированного ствола большой подкожной вены после выполнения РЧО, в 3 случаях — несостоятельные коммуникантные вены голени.

Интраоперационных осложнений не было. После операции использовали компрессионный трикотаж Medi второго функционального класса. Продолжительность симультанных операций варьировала от 68 до 124 мин, составив в среднем 104 мин. При этом длительность сопутствующего вмешательства на венах нижней конечности составила в среднем 36 мин. Таким образом, выполнение второго этапа удлиняло операцию на 34,6%.

Все пациенты были оперированы в условиях стационара одного дня и выписаны на следующий день после вмешательства. Следовательно, проведение таких операций не сопровождается увеличением сроков госпитализации. Также у пациентов изучили интенсивность болевого синдрома на 2-е сутки после операции по 10-балльной ВАШ. Уровень боли колебался от 2 до 6 баллов, средний показатель составил 4,6 балла.

В раннем послеоперационном периоде у 1 (1,2%) пациента в области послеоперационной раны сформировалась серома. Данное осложнение ликвидировано с помощью пункционного метода лечения. Неврологические расстройства в дистальных отделах оперированной конечности и в области операционного разреза на передней брюшной стенке наблюдались у 6 (7,3%) пациентов, гиперпигментация в проекции ствола БПВ и варикозных притоков — у 7 (8,5%). В большинстве случаев эти осложнения купировались самостоятельно, без использования специальных методов лечения. Таким образом, после применения симультанных

Таблица 2. Жалобы больных
Table 2. Complaints of patients

Жалоба / Complaint	Частота, n (%) Frequency, n (%)
Боль в области грыжевого выпячивания Pain in the area of hernial bulging	49 (59,8)
Ограничение физической нагрузки Limited physical activity	62 (75,6)
Отеки / Edema	17 (20,7)
Судороги в икроножных мышцах / Calf cramps	14 (17,1)
Боль в нижних конечностях / Lower extremity pain	28 (34,2)
Дискомфорт, быстрая утомляемость нижних конечностей Discomfort, rapid fatigue of the lower extremities	31 (37,8)
Эстетический дефект / Aesthetic defect	29 (35,4)

Таблица 3. Виды грыж
Table 3. Types of hernias

Вид грыжи Type of hernia	Частота, n (%) Frequency, n (%)
Паховая / Inguinal	38 (46,3)
Пупочная / Umbilical	26 (31,7)
Грыжа белой линии живота / Epigastric hernia	15 (18,3)
Послеоперационная / Incisional	3 (3,7)
Всего / Total	82

операций у данной категории пациентов не наблюдалось специфических осложнений, а также осложнений, связанных одновременно с обоими заболеваниями. Кроме этого, количество наблюдавшихся осложнений было сопоставимо с таковыми после изолированных вмешательств.

Отдаленные результаты проанализированы через 1–2 года после применения симультанных операций у 68 (82,9%) больных. У 2 (2,4%) пациентов в отдаленном периоде выявлен рецидив варикозной болезни. Из них 1 пациенту выполнена операция Коккета, мини-флебэктомия варикозно-трансформированных притоков, другому больному проведен курс склерооблитерации. Рецидивов грыжи не было.

Количественные значения показателей качества жизни по опроснику SF-36, определяемые в предоперационном периоде и через 1 год после вмешательства, представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, после выполнения симультанного вмешательства наблюдался рост численных значений по всем 8 шкалам по сравнению с дооперационными значениями. В отдаленном периоде пациенты отметили улучшение общего состояния здоровья на 23,2%, увеличение показателя «интенсивность боли» составило 18,2%. Чем ниже показатели по шкале «интенсивность боли», тем сильнее боль ограничивает активность пациента. Следует отметить, что боль в области грыжевого выпячивания при поступлении в клинику была наиболее частой жалобой

Таблица 4. Показатели качества жизни в предоперационном и отдаленном послеоперационном периодах по шкалам опросника SF-36**Table 4.** Indicators of life quality in the preoperative and long-term periods according to the scales of the SF-36 questionnaire

Шкала Scale	До операции, баллов Before surgery, points	Через год после выполнения операции, баллов / One year after the surgery, points	Изменение в состоянии относительно исходного, % Change in condition relative to the initial, %
Общее состояние здоровья / General health	47,16±1,22	58,12±1,11	23,2
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием Role-Physical functioning	49,46±0,43	65,11±3,10	31,6
Физическое функционирование / Physical functioning	48,27±0,63	67,32±3,41	39,4
Интенсивность боли / Bodily pain	50,12±0,29	59,24±0,35	18,2
Психическое здоровье / Mental health	45,61±0,32	61,77±0,41	35,4
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием Role-Emotional functioning	46,86±0,25	72,12±0,31	57,3
Жизненная активность / Vital activity	45,27±0,21	64,64±0,17	42,8
Социальное функционирование / Social functioning	47,29±0,28	62,77±0,32	32,7

и наблюдалась у 49 (59,8%) пациентов, болевые ощущения в нижних конечностях наблюдались несколько реже — у 28 (34,1%) больных. При этом болевой синдром до операции способствовал снижению трудовой активности в 29 случаях, переходу на более легкую работу — в 6, увольнению с работы — в 3. Увеличение значений данного параметра качества жизни свидетельствует о значительном улучшении самочувствия пациентов, возможности более активно заниматься трудовой деятельностью и повседневными делами. Меньшая динамика данного показателя по сравнению с показателями других шкал обусловлена наличием незначительных болевых ощущений в отдаленном периоде у ряда пациентов после имплантации сетчатого протеза. В предоперационном периоде показатель физического функционирования составил в среднем 48,27 балла, после операции по оценкам пациентов отмечено увеличение данного показателя в 1,6 раза, до 67,32 балла. Это свидетельствует о расширении возможностей оперированного больного при повседневных физических нагрузках, поднятии тяжестей, занятиях спортом. После операции наблюдалась наибольшая положительная динамика жизненной активности (42,8%) и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (57,3%). Более чем на треть улучшилось социальное функционирование и состояние психического здоровья. У пациентов отмечено повышение настроения, увеличение способности справляться со стрессами в повседневной жизни и уровня общения в связи с улучшением психического состояния, снижение тревоги, уменьшение депрессивных состояний. Кроме этого, в отдаленном периоде пациенты ощущали себя более энергичными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выполнение симультанных операций не сопровождается увеличением частоты ранних послеоперационных осложнений. Одномоментная хирургическая коррекция грыжи и варикозной болезни сопровождается незначительным увеличением продолжительности операции, позволяет выполнить вмешательство в условиях

стационара одного дня и не приводит к увеличению сроков госпитализации. Полученные результаты демонстрируют безопасность и высокую эффективность симультанных операций у пациентов с варикозной болезнью и грыжами передней брюшной стенки. Мониторинг качества жизни с помощью опросника SF-36 в предоперационном и отдаленном послеоперационном периодах показал увеличение всех показателей качества жизни на 18,2–53,9% у пациентов, перенесших симультанные операции.

Таким образом, применение симультанных операций является альтернативой этапному лечению пациентов с варикозной болезнью и грыжами передней брюшной стенки и может быть рекомендовано к более широкому применению в клинической практике.

Литература

1. Гольбрайт В.А., Маскин С.С., Матюхин В.В. и др. Современные подходы к симультанным операциям (показания, алгоритмы выполнения, осложнения). Вестник ВолгГМУ. 2021;2(78):28–36. DOI: 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-28-36.
2. Олифирова О.С., Омельченко В.А., Гончарук Г.В. Симультанные операции в хирургической практике. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2002;5(161):84–86.
3. Лаврешин П.М., Гобеджишвили В.К., Гобеджишвили В.В., Юсупова Т.А. Дифференцированный подход к лечению послеоперационных вентральных грыж. Вестник экспериментальной и клинической медицины. 2014;7(3):246–251.
4. Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Паршаков А.А., Кузнецова М.В. Симультанные операции в герниологии. Материалы IV съезда герниологов. 2019;101–103. (Электронный ресурс.) URL: http://herniaweb.ru/assets/%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D1%8B_2019-%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5.pdf (дата обращения: 13.12.2021).
5. Rao G., Rao A., Pujara N. et al. Prevalence of hernia among fishermen population in Kutch district India. National Journal of Integrated Research in Medicine. 2015;6(4):44–51.
6. Das S. Simultaneous umbilical hernia repair in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: is obesity a risk factor for recurrence? J Postgrad Med. 2008;54(1):58–59; author reply 59. DOI: 10.4103/0022-3859.39199.
7. Hart S., Ross S., Rosemurgy A. Laparoscopic single-site combined cholecystectomy and hysterectomy. J Minim Invasive Gynecol. 2010;17(6):798–801. DOI: 10.1016/j.jmig.2010.07.006.

8. Sarli L., Villa F., Marchesi F. Hernioplasty and simultaneous laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study of open tension-free versus laparoscopic inguinal hernia repair. *Surgery*. 2001;129(5):530–536. DOI: 10.1067/msy.2001.112962.
9. Orr N.T., Davenport D.L., Roth J.S. Outcomes of simultaneous laparoscopic cholecystectomy and ventral hernia repair compared to that of laparoscopic cholecystectomy alone. *Surg Endosc*. 2013;27(1):67–73. DOI: 10.1007/s00464-012-2408-z.
10. Simon E., Kelemen O., Knausz J. et al. Synchronously performed laparoscopic cholecystectomy and hernioplasty. *Acta Chir Hung*. 1999;38(2):205–207.
11. Umeadi U.P., Ahmed A.S., Murphy J., Slade R.J. Apronectomy in combination with major gynaecological procedures. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28(5):516–518. DOI: 10.1080/01443610802260405.
12. Селиверстов Е.И. Эпидемиология, патогенез и веносохраняющая стратегия лечения варикозной болезни нижних конечностей: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2020.
13. Beadles C.A., Meagher A.D., Charles A.G. Trends in emergent hernia repair in the United States. *JAMA Surg*. 2015;150(3):194–200. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.1242.
14. Robertson L., Evans C., Fowkes F.G. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology*. 2008;23(3):103–111. DOI: 10.1258/phleb.2007.007061.
15. Киреев А.А., Богданов А.Ю., Алишихов Ш.А., Колесников М.В. Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов аллогерниопластики. *Эндоскопическая хирургия*. 2009;4:6–13.
16. Гуменюк С.Е., Губиш А.В., Попов А.Ю. и др. Сравнительный анализ качества жизни пациентов при различных вариантах герниопластики в лечении грыж живота. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;2(163):61–65.
17. Стойко Ю.М., Мазайшвили К.В., Хлевцова Т.В. и др. Качество жизни пациентов после флебэктомии и эндовенозной лазерной облитерации. *Клінічна флебологія*. 2013;1(6):175.
18. Артурзаев М.М., Байчаров Т.Н., Межчиков Т.Н. Случай симультанной операции у ранее неоднократно оперированной больной. *Эндоскопическая хирургия*. 2001;7(3):4.
19. Сагкеева А.Ж. Симультантные операции в хирургии и гинекологии. *Вестник Киргизско-Российского славянского университета*. 2016;16(11):61–65.
20. Серозудинов К.В., Баранов А.И. Симультантные операции в плановой хирургии. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2014;17(4(5)):54–57.
21. Федоров В.Д. Внедрение одномоментных сочетанных операций в хирургическую практику. *Анналы хирургии*. 2001;4:23–38.
22. Chen Y., Bai J., Guo Y., Zhang G. The simultaneous repair of an Irreducible Diaphragmatic Hernia while carrying out a Cesarean Section. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4(9):771–772. DOI: 10.1016/j.ijscr.2013.06.002.
23. Верткина Н.В., Хамитов Ф.Ф., Лисицкий Д.А. и др. Клинико-экономические аспекты симультантных операций у больных пожилого и старческого возраста. *Клиническая геронтология*. 2008;14(4):5–10.
24. Теворкян К.С. Сочетанные операции у гинекологических больных с варикозным расширением вен нижних конечностей: дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
25. Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф., Дронов А.И. и др. Симультантные операции при сочетании гинекологической и хирургической патологии. *Репродуктивная эндокринология*. 2013;3(11):7–16.
26. Чудных С.М., Свекольников О.Е., Николаев Л.Л., Капустин В.И. Симультантные операции у больных с гигантскими послеоперационными вентральными грыжами. *Хирург*. 2015;5–6:47–54.
27. Галимов О.В., Ханов В.О., Сагитдинов Р.Р. К вопросу о симультантных операциях у пациентов с вентральными грыжами при морбидном ожирении. *Материалы II съезда герниологов*. 2017; 22. (Электронный ресурс.) URL: http://herniaweb.ru/assets/%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D1%8B_%D0%B3%D1%81_2017.pdf (дата обращения: 13.12.2021).
28. Kamer E., Unalp H.R., Derici H. et al. Laparoscopic cholecystectomy accompanied by simultaneous umbilical hernia repair: a retrospective study. *J Postgrad Med*. 2007;53(3):176–180. DOI: 10.4103/0022-3859.33859.
29. Wadhwa A., Chowbey P.K., Sharma A. et al. Combined procedures in laparoscopic surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2003;13(6):382–386. DOI: 10.1097/00129689-200312000-00007.
30. Рахматуллаев Р.Р., Рахматуллаев А.Р., Хасанов С.М., Ибрагимов Ш.Б. Симультантные операции из единого лапароскопического доступа. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. 2017;1:77–80.
31. Яковлев О.Г., Лещенко И.Г., Александров И.К. Симультантные операции у ветеранов Великой Отечественной войны. Самара: Азимут; 2009.

References

- Golbraikh V.A., Maskin S.S., Matyukhin V.V. et al. Modern approaches to simultaneous operations (indications, execution algorithms, complications). *Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;2(78):28–36 (in Russ.). DOI: 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-28-36.
- Olifirova O.S., Omelchenko V.A., Goncharuk G.V. Simultaneous operations in surgical practice. *Grekov's bulletin of surgery*. 2002;5(161):84–86 (in Russ.).
- Lavreshin P.M., Gobejishvili V.K., Gobejishvili V.V., Yusupova T.A. Differentiated approach to the treatment of postoperative ventral hernias. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2014;7(3):246–251 (in Russ.).
- Samartsev V.A., Gavrilo V.A., Parshakov A.A., Kuznetsova M.V. Simultaneous operations in herniology. *Materials of the IV Congress of Herniologists*. 2019;101–103. (Electronic resource.) URL: http://herniaweb.ru/assets/%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D1%8B_2019-%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5.pdf (access date: 13.12.2021) (in Russ.).
- Rao G., Rao A., Pujara N. et al. Prevalence of hernia among fishermen population in Kutch district India. *National Journal of Integrated Research in Medicine*. 2015;6(4):44–51.
- Das S. Simultaneous umbilical hernia repair in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: is obesity a risk factor for recurrence? *J Postgrad Med*. 2008;54(1):58–59; author reply 59. DOI: 10.4103/0022-3859.39199.
- Hart S., Ross S., Rosemurgy A. Laparoendoscopic single-site combined cholecystectomy and hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(6):798–801. DOI: 10.1016/j.jmig.2010.07.006.
- Sarli L., Villa F., Marchesi F. Hernioplasty and simultaneous laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study of open tension-free versus laparoscopic inguinal hernia repair. *Surgery*. 2001;129(5):530–536. DOI: 10.1067/msy.2001.112962.
- Orr N.T., Davenport D.L., Roth J.S. Outcomes of simultaneous laparoscopic cholecystectomy and ventral hernia repair compared to that of laparoscopic cholecystectomy alone. *Surg Endosc*. 2013;27(1):67–73. DOI: 10.1007/s00464-012-2408-z.
- Simon E., Kelemen O., Knausz J. et al. Synchronously performed laparoscopic cholecystectomy and hernioplasty. *Acta Chir Hung*. 1999;38(2):205–207.
- Umeadi U.P., Ahmed A.S., Murphy J., Slade R.J. Apronectomy in combination with major gynaecological procedures. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28(5):516–518. DOI: 10.1080/01443610802260405.
- Selivestrov Ye.I. Epidemiology, pathogenesis and vein-preserving tactics for the treatment of varicose veins of the extremities: thesis. M., 2020 (in Russ.).
- Beadles C.A., Meagher A.D., Charles A.G. Trends in emergent hernia repair in the United States. *JAMA Surg*. 2015;150(3):194–200. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.1242.
- Robertson L., Evans C., Fowkes F.G. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology*. 2008;23(3):103–111. DOI: 10.1258/phleb.2007.007061.
- Kireyev A.A., Bogdanov A.Yu., Alishikhov Sh.A., Kolesnikov M.V. Comparative analysis of immediate and long-term results of allohernioplasty. *Endoscopic surgery*. 2009;4:6–13 (in Russ.).
- Gumenyuk S.E., Gubish A.V., Popov A.Yu. et al. Comparative analysis of the quality of life of patients with various types of hernioplasty in the treatment of abdominal hernias. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2017;2(163):61–65 (in Russ.).
- Stoyko Yu.M., Mazaishvili K.V., Khlevtova T.V. Quality of life of patients after phlebectomy and endovenous laser obliteration. *Clinical phlebology*. 2013;1(6):175 (in Russ.).
- Artmurzaev M.M., Baicharov T.N., Mezchchikov T.N. A case of simultaneous operation in a previously repeatedly operated patient. *Abstracts of the IV All-Russian Congress on Endoscopic Surgery*. *Endoscopic Surgery*. 2001;7(3):4 (in Russ.).

19. Satkeyeva A.Zh. Simultaneous operations in surgery and gynecology. Vestnik Kirgizsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta. 2016;16(11):61–65 (in Russ.).
20. Serozudinov K.V., Baranov A.I. Simultaneous operations in planned surgery. Issues of reconstructive and plastic surgery. 2014;17(4(51)):54–57 (in Russ.).
21. Fedorov V.D. The introduction of simultaneous combined operations in surgical practice. Russian Annals of Surgery. 2001;4:23–38 (in Russ.).
22. Chen Y., Bai J., Guo Y., Zhang G. The simultaneous repair of an Irreducible Diaphragmatic Hernia while carrying out a Cesarean Section. Int J Surg Case Rep. 2013;4(9):771–772. DOI: 10.1016/j.ijscr.2013.06.002.
23. Vertkina N.V., Khamitov F.F., Lisitski D.A. et al. Clinical and economic aspects of simultaneous operations in elderly and senile patients. Clinical gerontology. 2008;14(4):5–10 (in Russ.).
24. Gevorkyan K.S. Combined operations in gynecological patients with varicose veins of the lower extremities: thesis. M., 2003 (in Russ.).
25. Zaporozhan V.N., Tatarchuk T.F., Dronov A.I. and others. Simultaneous operations with a combination of gynecological and surgical pathology. Reproductive endocrinology. 2013;3(11):7–16 (in Russ.).
26. Chudnykh S.M., Svekolkina O.E., Nikolaev L.L., Kapustin V.I. Simultaneous operations in patients with gigant postoperative hernias. Khirurg. 2015;5–6:47–54 (in Russ.).
27. Galimov O.V., Khanov V.O., Sagitdinov R.R. On the question of simultaneous operations in patients with ventral hernias in morbid obesity. Materials of the II Congress of Herniologists. 2017;22. (Electronic resource.) URL: http://herniaweb.ru/assets/%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D1%8B_%D0%B3%D1%81_2017.pdf (access date: 13.12.2021) (in Russ.).
28. Kamer E., Unalp H.R., Derici H. et al. Laparoscopic cholecystectomy accompanied by simultaneous umbilical hernia repair: a retrospective study. J Postgrad Med. 2007;53(3):176–180. DOI: 10.4103/0022-3859.33859.
29. Wadhwa A., Chowbey P.K., Sharma A. et al. Combined procedures in laparoscopic surgery. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2003;13(6):382–386. DOI: 10.1097/00129689-200312000-00007.
30. Rakhmatullaev R.R., Rakhmatullaev A.R., Khasanov S.M., Ibragimov Sh.B. Simultaneous surgeries from single laparoscopic access. Vestnik akademii meditsinskikh nauk Tadjikistana. 2017;1:77–80 (in Russ.).
31. Yakovlev O.G., Leshchenko I.G., Aleksandrov I.K. Simultaneous operations in veterans of the Great Patriotic War. Samara: Azimut; 2009 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чернооков Александр Иванович — д.м.н., профессор кафедры хирургии поврежденных Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП»; 125080, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; ORCID iD 0000-0003-3124-4860.

Кузнецов Максим Робертович — д.м.н., профессор, заместитель директора института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-6926-6809.

Кандыба Сергей Иосифович — к.м.н., начальник хирургического отделения филиала № 5 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»; 105064, Россия, г. Москва, Яковоапостольский пер., д. 8А; ORCID iD 0000-0002-3479-9880.

Атаян Андрей Александрович — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-8914-7735.

Лебедева Юлия Николаевна — к.м.н., доцент кафедры хирургии поврежденных Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП»; 125080, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; ORCID iD 0000-0003-1250-6204.

Рамазанов Артур Александрович — врач-хирург ГАУЗМО КЦВМиР; 125414, Россия, г. Москва, ул. Клинская, д. 2.

Контактная информация: Чернооков Александр Иванович, e-mail: chernookov01@rambler.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 22.02.2022.

Поступила после рецензирования 22.03.2022.

Принята в печать 14.04.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Alexander I. Chernookov — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Trauma Surgery of the Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11, Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3124-4860.

Maxim R. Kuznetsov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director of the Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, bld. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6926-6809.

Sergey I. Kandyba — C. Sc. (Med.), Head of the Surgical Department, the Branch No. 5 of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko; 8A, Yakovoapostolsky lane, Moscow, 105064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3479-9880.

Andrey A. Atayan — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, bld. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8914-7735.

Yulia N. Lebedeva — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Trauma Surgery of the Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11, Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1250-6204.

Artur A. Ramazanov — surgeon of Clinical Center for Restorative Medicine and Rehabilitation; 2, Klinskaya str., Moscow, 125414, Russian Federation.

Contact information: Alexander I. Chernookov, e-mail: chernookov01@rambler.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 22.02.2022.

Revised 22.03.2022.

Accepted 14.04.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-171-176

Морфология регионарных лимфатических узлов при экспериментальном канцерогенезе предстательной железы

В.В. Асташов¹, А.А. Ломшаков², Т.А. Цехмистренко¹, О.Ф. Выхристюк^{1,3}, М.В. Улога¹,
И.Ю. Бородин¹, А.О. Толкачев⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

²МУ «Поликлиника ФНПР», Москва, Россия

³РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

⁴МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: миграция опухолевых клеток в кровеносные и лимфатические сосуды представляет собой ключевой этап метастатического процесса при злокачественных новообразованиях. Причем наличие опухолевых клеток в лимфатических узлах является индикатором агрессивности рака, а гистопатологическая характеристика лимфатических узлов — одним из важных параметров для прогноза лечения и выживаемости пациента.

Цель исследования: оценить изменения в лимфатических узлах мышей при экспериментальном канцерогенезе в предстательной железе.

Материал и методы: исследование проведено на 3-месячных самцах мышей (n=30) линии СВА. Для создания модели злокачественного опухолевого роста в предстательной железе выполнена перевивка в паренхиму простаты разведенного клеточного штамма трансплантируемой аденокарциномы Эрлиха. Модель канцерогенеза простаты создали за 18 дней путем перевивки опухоли Эрлиха в ткань предстательной железы мышам (n=15; основная группа). Оставшиеся 15 мышей составили контрольную группу. Все манипуляции с животными проводились с соблюдением основных этических принципов. После выведения животных из эксперимента проводили морфологический анализ простаты и регионарных (тазовых) лимфатических узлов. Оценивали площадь и клеточный состав основных структурно-функциональных зон тазовых лимфатических узлов обеих групп животных.

Результаты исследования: исследование показало, что на фоне канцерогенеза простаты в тазовых лимфатических узлах изменяется клеточный состав. В основной группе животных количество иммунобластов достоверно преобладало в светлом центре вторичных лимфоидных узелков по сравнению с контрольной группой (p<0,05). Увеличение количества иммунобластов почти в 2 раза у мышей экспериментальной группы свидетельствует об угнетении гуморального иммунитета при канцерогенезе простаты. Также у мышей основной группы уменьшалась площадь коркового вещества на 14,5% и увеличивалась площадь паракортикальной зоны на 28,4% по сравнению с контрольной группой исследования (p<0,05).

Заключение: первые метастазы рака предстательной железы появляются в регионарных лимфатических узлах. На 18-е сутки канцерогенеза предстательной железы структура регионарных лимфатических узлов претерпевает изменения: гиперплазия паракортикальной зоны, сокращение площади мозговых тяжей и мозгового вещества, уменьшение мозговых синусов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак простаты, канцерогенез, эксперимент, опухоль Эрлиха, лимфангиогенез, лимфатический узел, регионарные метастазы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Асташов В.В., Ломшаков А.А., Цехмистренко Т.А. и др. Морфология регионарных лимфатических узлов при экспериментальном канцерогенезе предстательной железы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(4):171–176. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-171-176.

Morphology of regional lymph nodes in experimental prostate carcinogenesis

V.V. Astashov¹, A.A. Lomshakov², T.A. Tsekhmistrenko¹, O.F. Vykhristyuk^{1,3}, M.V. Uloga¹,
I.Yu. Borodina¹, A.O. Tolkahev⁴

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

²Polyclinic FNPR, Moscow, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: the migration of tumor cells into blood and lymphatic vessels is a key stage of the metastatic process in malignant neoplasms. Moreover, the presence of tumor cells in the lymph nodes is an indicator of cancer aggressiveness, and the histopathological characteristics of the lymph nodes are one of the important parameters for the treatment prognosis and patient survival.

Aim: to evaluate changes in the lymph nodes of mice during experimental carcinogenesis in the prostate gland.

Material and Methods: the study was conducted on CBA inbred 3-month-old male mice ($n=30$). To create a model of malignant tumor growth in the prostate gland, a diluted cell strain of transplantable Ehrlich ascites carcinoma was inoculated into the prostate parenchyma. A model of prostate carcinogenesis was created in 18 days by transplanting Ehrlich ascites carcinoma into prostate tissue in mice ($n=15$; main group). The remaining 15 mice were in the control group. All manipulations with animals were carried out in compliance with the basic ethical principles. After the animals were removed from the experiment, a morphological analysis of the prostate and regional (pelvic) lymph nodes was performed. The area and cellular composition concerning the main structural and functional zones of the pelvic lymph nodes in both groups of animals were evaluated.

Results: this study showed that the cellular composition changed in the setting of prostate carcinogenesis in the pelvic lymph nodes. In the main group of animals, the number of immunoblasts significantly prevailed in the germinal center of secondary lymphoid nodules versus the control group ($p<0,05$). An increase in immunoblasts by almost 2 times in mice (experimental group) indicated the inhibition of humoral immunity in prostate carcinogenesis. Also, in the main group, the area of the cortical substance decreased by 14.5% and the area of the paracortex increased by 28.4% versus the control group ($p<0,05$).

Conclusion: the first metastases of prostate cancer appear in regional lymph nodes. On the 18th day of prostate carcinogenesis, the structure of regional lymph nodes undergoes changes: paracortical hyperplasia, a decrease in the area of medullary cords and medullary substance, a decrease in cerebral sinuses.

KEYWORDS: prostate cancer, carcinogenesis, experiment, Ehrlich ascites carcinoma, lymphangiogenesis, lymph node, regional metastases.

FOR CITATION: *Astashov V.V., Lomshakov A.A., Tsekhmistrenko T.A. et al. Morphology of regional lymph nodes in experimental prostate carcinogenesis. Russian Medical Inquiry. 2022;6(4):171–176 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-171-176.*

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) — часто встречающееся злокачественное заболевание мочеполового синуса у мужчин [1–4]. Ежегодно во всем мире выявляется более 890 000 новых случаев заболевших РПЖ [5]. Заболеваемость РПЖ возросла в последние десятилетия в основном за счет активного использования тестирования на простат-специфический антиген, хотя уровень смертности от этого заболевания остается относительно стабильным в течение этого периода времени [6–9]. Среди злокачественных заболеваний у мужчин РПЖ является второй причиной смерти пациентов онкологического профиля [3]. Каждый год в мире регистрируется более 258 000 смертей от этого заболевания [5].

Заболеваемость РПЖ напрямую коррелирует с возрастом пациентов [10]. Она резко возрастает среди мужчин в возрасте 50 лет и достигает пика у мужчин старше 80 лет [11, 12]. Отягощенный семейный анамнез существенно влияет на риск развития РПЖ. Объединенные оценки риска показывают, что если у мужчины есть один родственник первой степени родства (отец или брат) с диагнозом РПЖ, то относительный риск возникновения РПЖ у этого человека составляет 2,48 (95% ДИ 2,25–2,74), повышаясь до 4,39 (95% ДИ 2,61–7,39), если таких родственников два и больше [13].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что прогрессирование РПЖ зависит от ангиогенеза и лимфангиогенеза [14]. Клетки РПЖ экспрессируют индукторы ангиогенеза, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и интерлейкин 8. Первые метастазы РПЖ появляются в регионарных лимфатических узлах, и количество метастазов в лимфатические узлы влияет на прогноз общей и безрецидивной выживаемости [15–18]. Метастазированию РПЖ в лимфатические узлы способствует лимфангиогенез [19]. Существуют исследования, где сообщается об ассоциации между экспрессией активаторов лимфангиогенеза, таких как VEGF-C, VEGF-D и VEGFR-3, и метастазированием в лимфатические узлы.

Вовлечение лимфатических узлов в процесс канцерогенеза, безусловно, является индикатором агрессивности многих видов рака у человека, а состояние лимфатических узлов представляет собой один из наиболее важных параметров для прогноза заболевания и терапевтических стратегий.

Цель исследования: оценить изменения в лимфатических узлах мышей при экспериментальном канцерогенезе в предстательной железе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для создания модели канцерогенеза предстательной железы использовали 3-месячных самцов мышей линии СВА. При работе с животными соблюдали этические принципы, установленные Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986). Основные правила содержания и ухода за экспериментальными животными соответствовали нормативам, определенным приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Все животные ($n=30$) были разделены на 2 группы. В основную группу были включены мыши ($n=15$) с созданной моделью канцерогенеза простаты. Контрольную группу составили интактные мыши ($n=15$), с которыми манипуляции не проводились.

Для создания модели злокачественного опухолевого роста в предстательной железе мы выполнили перевивку в паренхиму простаты разведенного клеточного штамма трансплантируемой асцитной опухоли Эрлиха. Все манипуляции с животными проводили под наркозом. После перевивки опухоли все животные находились под наблюдением 18 дней. После окончания срока наблюдения животных обеих групп выводили из эксперимента. Извлекали предстательную железу и регионарные (тазовые) лимфатические узлы и фиксировали их в растворе по Телленискому. После стандартной гистологической проводки гистологические срезы окрашивали гематоксилином и азурином II-эозином. Световую микроскопию проводили на световых микроскопах: Leica (Германия) и МБС-10 (Россия).

При изучении гистологических срезов с помощью световой микроскопии оценивали следующие морфологические структуры лимфатических узлов тазовой области: капсула, краевой и мозговой синусы, лимфоидные узелки, корковое и мозговое вещество. Также рассчитывали относительную площадь коркового и мозгового вещества, подсчитывали абсолютное количество иммунобластов и лимфоцитов в лимфатических узлах.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Описательная статистика данных проводилась с расчетом средних значений и среднеквадратичных отклонений $M \pm \sigma$. Для установления различий между группами использовали непараметрические критерии Краскела — Уоллиса (H) и Манна — Уитни (U). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У мышей контрольной группы паренхима предстательной железы была представлена ацинусами, которые выстланы железистым эпителием, строма — соединительной тканью и гладкими миоцитами. У животных основной группы на момент окончания эксперимента мы наблюдали практически полное замещение железистой части простаты крупными атипичными клетками, в скудных участках стромы наблюдалась выраженная лимфоцитарная инфильтрация, что подтверждает злокачественное перерождение железы у этой группы животных.

Сравнительная характеристика площади основных структурно-функциональных зон тазовых лимфатических узлов животных обеих групп представлена на рисунке 1. Мы выявили достоверные различия между экспериментальной и контрольной группами животных: средний показатель площади коркового вещества у мышей первой группы был $35,18 \pm 0,8$ мкм² и достоверно отличался от среднего показателя во второй группе — $30,1 \pm 0,83$ мкм² ($p < 0,05$). Площадь паракортикальной зоны и мозгового вещества у животных первой группы составила $27,23 \pm 1,55$ мкм² и $59,85 \pm 1,25$ мкм² против $19,5 \pm 0,47$ мкм² и $27,23 \pm 1,55$ мкм² соответственно ($p < 0,05$).

Через 2,5 нед. опухолевого роста в предстательной железе у мышей основной группы выявлена инфильтрация крупных атипичных клеток с выраженным полиморфизмом в регионарных (тазовых) лимфоузлах, особенно в области лимфатических капилляров краевого и мозгового синусов, что говорит о метастазах в регионарные лимфатические узлы (рис. 2).

Клеточный состав самих тазовых лимфатических узлов также отличался у мышей с моделью канцерогенеза и мышей контрольной группы (см. таблицу).

ОБСУЖДЕНИЕ

Миграция опухолевых клеток через стенку кровеносных и лимфатических сосудов представляет собой ключевой этап метастатического процесса при злокачественных новообразованиях. Выявление метастазов в лимфатических узлах указывает на неблагоприятный прогноз выживаемости для больных РПЖ [20]. Таким образом, выяснение лимфангиогенеза и механизма метастазирования в лимфатические узлы важно для понимания прогрессирования РПЖ, а также для разработки терапевтических вмешательств [21].

На протяжении десятилетий метастазирование через лимфатическую систему считалось пассивным процессом, в основном обусловленным естественным дренированием отслоившихся опухолевых клеток. Однако исследования последних лет показали, что опухолевые клетки и лимфатические сосуды активно взаимодействуют, что приводит к росту лимфатических сосудов (лимфангиогенезу). Это взаимодействие по-прежнему способ-

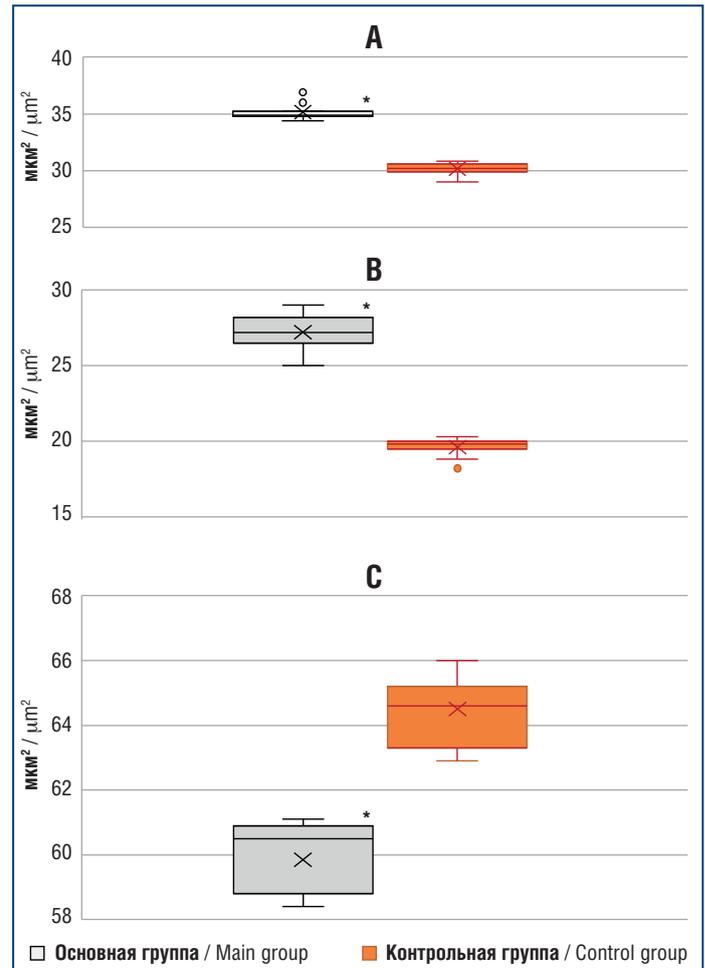


Рис. 1. Площадь коркового вещества (А), паракортикальной зоны (В) и мозгового вещества (С) тазовых лимфатических узлов исследуемых животных (* $p < 0,05$)

Fig. 1. The area of the cortical substance (A), the paracortical zone (B) and the medullary substance (C) of the pelvic lymph nodes in the studied animals (* $p < 0,05$)

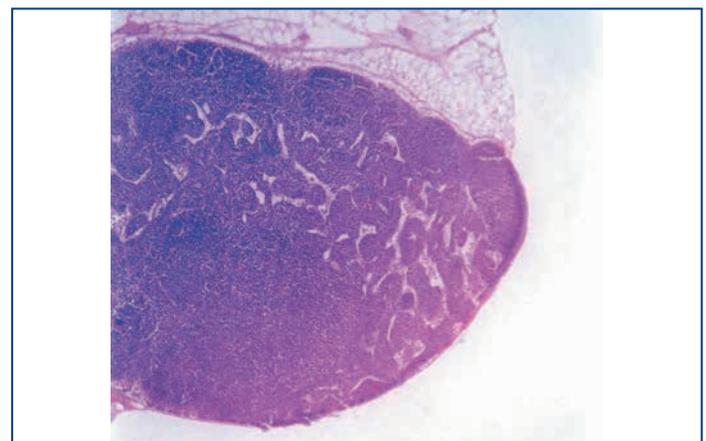


Рис. 2. Тазовый лимфатический узел животного основной группы наблюдения. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 10$.

Выраженная инфильтрация атипичными клетками коркового вещества и паракортикальной зоны. Мозговое вещество не визуализируется

Fig. 2. Animal pelvic lymph node of the main group. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 10$. Significant infiltration by atypical cells of the cortical substance and paracortex. The medullary substance is not visualized

Таблица. Количественные показатели клеточного состава в различных структурно-функциональных зонах тазовых лимфоузлов обеих групп животных**Table.** Quantitative indicators of cellular composition in various structural and functional areas of pelvic lymph nodes in both animal groups

Группа животных Animal group	Структурно-функциональные зоны тазовых лимфоузлов Structural and functional areas of pelvic lymph nodes	Количество клеток в 1 мкм ² Number of cells in 1 μm ²		
		иммунобласты immunoblasts	малые лимфоциты small lymphocytes	средние лимфоциты average lymphocytes
Основная / Main	Светлый центр вторичных лимфоидных узлов Germinal center of secondary lymphoid nodules	11,6±0,54*	56,6±1,19*	19,8±0,71*
	Мозговые тяжи / Medullary cords	8,71±0,43*	27,6±1,05*	21,1±0,79**
	Мозговые синусы / Cerebral sinuses	2,93±0,23*	23,0±0,8	10,1±0,72*
Контрольная / Control	Светлый центр вторичных лимфоидных узлов Germinal center of secondary lymphoid nodules	7,8±0,36	64,5±0,75	18,11±0,55
	Мозговые тяжи / Medullary cords	1,98±0,18	34,0±0,72	6,55±0,27
	Мозговые синусы / Cerebral sinuses	1,96±0,14	23,04±1,1	5,12±0,36

Примечание. Статистическая значимость различий между группами: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.**Note.** Statistical significance of differences between groups: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

ствует доступу и последующему транспорту опухолевых клеток через лимфатические сосуды в проксимальные лимфатические узлы [22]. L. Oliveira-Ferrer et al. [23] в своем исследовании установили отрицательную корреляцию экспрессии фактора роста сосудов (VEGF-C) и лимфангиогенеза с результатами лечения пациентов со злокачественным новообразованием. Таким образом, считается, что индуцированный опухолью лимфангиогенез способствует метастазированию за счет увеличения вероятности проникновения раковых клеток во вновь образованные лимфатические капилляры. В настоящее время известно, что вещества, введенные в одну долю предстательной железы, распространяются билатерально и в регионарные лимфатические узлы с обеих сторон [24]. В исследовании C.N. Qian et al. [25] показано, что количество лимфатических узлов с метастазами значимо коррелировало с массой первичной опухоли ($p=0,03$) с коэффициентом корреляции 0,454.

По данным K. Stromvall et al. [24], у животных с канцерогенезом предстательной железы первые метастазы в регионарные лимфоузлы появлялись уже на 14-й день. Авторы заметили, что у животных с опухолью предстательной железы пролиферирующие и атипичные клетки были и в лимфатических фолликулах, и в парафолликулярной области, и в мозговом веществе. Увеличение массы лимфатических узлов и усиление клеточной пролиферации в них сопровождалось экспрессией фактора пролиферации Ki-67 [24]. Наше исследование показало, что на 18-й день канцерогенеза простаты тазовые лимфатические узлы у животных основной группы были изменены за счет уменьшения площади коркового вещества на 14,5% и увеличения площади паракортикальной зоны на 28,4% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

В стадировании РПЖ в первую очередь учитывают наличие лимфатических узлов, их анатомическое расположение, количество, размеры и структуру. Выявленные «положительные» лимфоузлы указывают на риск биохимического рецидива заболевания. Исследование механизмов метастазирования и лимфангиогенеза имеет огромное значение в прогнозе выживаемости пациентов с РПЖ [26]. Так, J.L. Voormans et al. [27] изучали гистопатологиче-

ские характеристики метастазов в лимфатические узлы при РПЖ и сроки выживаемости пациентов. Медиана общего наблюдения за пациентами, включенными в это исследование, составила 77,5 мес. При однофакторном анализе авторы выявили отрицательную корреляцию выживаемости пациентов с дифференцировкой опухоли в лимфатических узлах по Глисону >7 (отношение рисков (ОР) 2,4; $p < 0,001$), диаметром лимфатического узла (с метастазом) >3 мм (ОР 2,2; $p=0,025$), наличием метастазов в двух и более лимфатических узлах (ОР 2,0; $p=0,003$) и экстранодальным ростом опухоли в одном лимфатическом узле и более (ОР 1,9; $p=0,014$). Многофакторный анализ показал, что только сумма баллов по Глисону в лимфатическом узле и диаметр самого большого метастаза являются независимыми предикторами выживаемости пациента с РПЖ (ОР 1,8; $p=0,021$ и ОР 2,2; $p=0,046$ соответственно) [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее экспериментальное исследование показало, что перевивка опухоли Эрлиха позволяет создать модель злокачественного перерождения предстательной железы у экспериментальных животных через 2,5 нед. В основном первые метастазы РПЖ появляются в регионарных лимфатических узлах. На 18-е сутки канцерогенеза предстательной железы структура регионарных лимфатических узлов претерпевает изменения: появляется паракортикальная гиперплазия, снижается площадь мозговых тяжей и мозгового вещества, отмечается уменьшение мозговых синусов. Наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах является важным критерием распространенности РПЖ, позволяющим прогнозировать течение злокачественного процесса.

Литература

- Acar V., Couto Fernandez F.L., Buscariolo F.F. et al. Immunohistochemical Evaluation of PARP and Caspase-3 as Prognostic Markers in Prostate Carcinomas. Clin Med Res. 2021;19(4):183–191. DOI: 10.3121/cm.2021.1607.
- Kohaar I., Petrovics G., Srivastava S. A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges. Int J Mol Sci. 2019;20(8):1813. DOI: 10.3390/ijms20081813.

3. Каприн А.Д., Костин А.А., Кульченко Н.Г., Толкачев А.О. Скрининг рака предстательной железы на основе многофакторного анализа. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2014;4(16):38–42.
4. Крашенинников А.А., Ньюшко К.М., Воробьев Н.В. и др. Аденоплоскоклеточный рак предстательной железы: случай из практики. Южно-Российский онкологический журнал. South Russian Journal of Cancer. 2020;1(1):60–68. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-5.
5. Ramalingam S., Ramamurthy V.P., Njar V.C.O. Dissecting major signaling pathways in prostate cancer development and progression: Mechanisms and novel therapeutic targets. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;166:16–27. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.07.006.
6. Костин А.А., Асратов А.Т., Кульченко Н.Г., Толкачев А.О. Прогнозирование развития рака предстательной железы с помощью общих моделей дискриминантного анализа. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2015;3:67–74.
7. Merriell S.W.D., Funston G., Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. Adv Ther. 2018;35(9):1285–1294. DOI: 10.1007/s12325-018-0766-1.
8. Кульченко Н.Г., Толкачев А.О. Рак предстательной железы в 21 веке. Обзор литературы. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2017;6(30):106–113.
9. Абоян И.А., Федотова Е.Н., Шевченко А.Н. и др. Современные биомаркеры рака предстательной железы. Research'n Practical Medicine Journal. 2021;8(4):96–108. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-10.
10. Костин А.А., Кульченко Н.Г., Толкачев А.О. Прогнозирование развития рака предстательной железы. Мультидисциплинарный подход. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2017;1(25):60–67.
11. Parker C., Castro E., Fizazi K. et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(9):1119–1134. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011.
12. Костин А.А., Кульченко Н.Г., Толкачев А.О. Рак предстательной железы. Принципы ранней диагностики. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016;4:68–76.
13. Telang J.M., Lane B.R., Cher M.L. et al. Prostate cancer family history and eligibility for active surveillance: a systematic review of the literature. BJU Int. 2017;120(4):464–467. DOI: 10.1111/bju.13862.
14. Nassar Z.D., Moon H., Duong T. et al. PTRF/Cavin-1 decreases prostate cancer angiogenesis and lymphangiogenesis. Oncotarget. 2013;4(10):1844–1855. DOI: 10.18632/oncotarget.1300.
15. Cai T., Nesi G., Tinacci G. Clinical importance of lymph node density in predicting outcome of prostate cancer patients. J Surg Res. 2011;167:267–272. DOI: 10.1016/j.jss.2009.05.004.
16. Wu P.Y., Lin Y.C., Huang Y.L. et al. Mechanisms of Lysophosphatidic Acid-Mediated Lymphangiogenesis in Prostate Cancer. Cancers. 2018;10(11):413. DOI: 10.3390/cancers10110413.
17. Громов А.И., Буйлов В.М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
18. Wong S.Y., Haack H., Crowley D. et al. Tumor-secreted vascular endothelial growth factor-C is necessary for prostate cancer lymphangiogenesis, but lymphangiogenesis is unnecessary for lymph node metastasis. Cancer Res. 2005;65(21):9789–9798. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0901.
19. Chen J.J., Zhu Z.S., Zhu Y.Y., Shi H.Q. Applied anatomy of pelvic lymph nodes and its clinical significance for prostate cancer: a single-center cadaveric study. BMC Cancer. 2020;20(1):330. DOI: 10.1186/s12885-020-06833-1.
20. Zarzour J.G., Galgano S., McConathy J. et al. Lymph node imaging in initial staging of prostate cancer: An overview and update. World J Radiol. 2017;9(10):389–399. DOI: 10.4329/wjrv.v9.i10.389.
21. Sprute K., Kramer V., Koerber S.A. et al. Diagnostic Accuracy of 18F-PSMA-1007 PET/CT Imaging for Lymph Node Staging of Prostate Carcinoma in Primary and Biochemical Recurrence. J Nucl Med. 2021;62(2):208–213. DOI: 10.2967/jnumed.120.246363.
22. Stachura J., Wachowska M., Kilarski W.W. et al. The dual role of tumor lymphatic vessels in dissemination of metastases and immune response development. Oncoimmunology. 2016;5:e1182278. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1182278.
23. Oliveira-Ferrer L., Milde-Langosch K., Eylmann K. et al. Mechanisms of Tumor-Lymphatic Interactions in Invasive Breast and Prostate Carcinoma. Int J Mol Sci. 2020;21(2):602. DOI: 10.3390/ijms21020602.
24. Stromvall K., Lundholm M., Thysell E. et al. Highly aggressive rat prostate tumors rapidly precondition regional lymph nodes for subsequent metastatic growth. PLOS One. 2017;12(10):e0187086. DOI: 10.1371/journal.pone.0187086.
25. Qian C.N., Takahashi M., Kahnoski R.J., Teh B.T. Effect of sildenafil citrate on an orthotopic prostate cancer growth and metastasis model. J Urol. 2003;170(3):994–997. DOI: 10.1097/01.ju.0000080321.99119.df.
26. Datta K., Muders M., Zhang H.Y., Tindall D.J. Mechanism of lymph node metastasis in prostate cancer. Future Oncol. 2010;6(5):823–836. DOI: 10.2217/FON.10.33.
27. Boormans J.L., Wildhagen M.F., Bangma C.H. et al. Histopathological characteristics of lymph node metastases predict cancer-specific survival in node-positive prostate cancer. BJU Int. 2008;102(11):1589–1593. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07904.x.

References

- Acar V., Couto Fernandez F.L., Buscariolo F.F. et al. Immunohistochemical Evaluation of PARP and Caspase-3 as Prognostic Markers in Prostate Carcinomas. Clin Med Res. 2021;19(4):183–191. DOI: 10.3121/cm.2021.1607.
- Kohaar I., Petrovics G., Srivastava S. A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges. Int J Mol Sci. 2019;20(8):1813. DOI: 10.3390/ijms20081813.
- Kaprin A.D., Kostin A.A., Kulchenko N.G., Tolkachev A.O. Prostate cancer screening based on multivariate analysis. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health. 2014;4(16):38–42 (in Russ.).
- Krashennnikov A.A., Nyushko K.M., Vorobev N.V. et al. Adenosquamous cell cancer of the prostate: a clinical case. South Russian Journal of Cancer. 2020;1(1):60–68 (in Russ.). DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-5.
- Ramalingam S., Ramamurthy V.P., Njar V.C.O. Dissecting major signaling pathways in prostate cancer development and progression: Mechanisms and novel therapeutic targets. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;166:16–27. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.07.006.
- Kostin A.A., Asratov A.T., Kulchenko N.G., Tolkachev A.O. Prediction of prostate cancer by the general discriminant analysis models. RUDN Journal of Medicine. 2015;3:67–74 (in Russ.).
- Merriell S.W.D., Funston G., Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. Adv Ther. 2018;35(9):1285–1294. DOI: 10.1007/s12325-018-0766-1.
- Kulchenko N.G., Tolkachev A.O. Prostate cancer in the 21st century: a literature review. Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health. 2017;6(30):106–113 (in Russ.).
- Aboian I.A., Fedotova E.N., Shevchenko A.N. et al. Current biomarkers of prostate cancer. Research and Practical Medicine Journal. 2021;8(4):96–108 (in Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-10.
- Kostin A.A., Kulchenko N.G., Tolkachev A.O. Forecasting the development of cancer of prostate. Multidisciplinary approach. Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health. 2017;1(25):60–67 (in Russ.).
- Parker C., Castro E., Fizazi K. et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(9):1119–1134. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011.
- Kostin A.A., Kulchenko N.G., Tolkachev A.O. Prostate cancer. Principles of early diagnosis. RUDN Journal of Medicine. 2016;4:68–76 (in Russ.).
- Telang J.M., Lane B.R., Cher M.L. et al. Prostate cancer family history and eligibility for active surveillance: a systematic review of the literature. BJU Int. 2017;120(4):464–467. DOI: 10.1111/bju.13862.
- Nassar Z.D., Moon H., Duong T. et al. PTRF/Cavin-1 decreases prostate cancer angiogenesis and lymphangiogenesis. Oncotarget. 2013;4(10):1844–1855. DOI: 10.18632/oncotarget.1300.
- Cai T., Nesi G., Tinacci G. Clinical importance of lymph node density in predicting outcome of prostate cancer patients. J Surg Res. 2011;167:267–272. DOI: 10.1016/j.jss.2009.05.004.
- Wu P.Y., Lin Y.C., Huang Y.L. et al. Mechanisms of Lysophosphatidic Acid-Mediated Lymphangiogenesis in Prostate Cancer. Cancers. 2018;10(11):413. DOI: 10.3390/cancers10110413.
- Gromov A.I., Buirov V.M. Radiation diagnostics and therapy in urology. M.: GEOTAR-Media; 2011 (in Russ.).
- Wong S.Y., Haack H., Crowley D. et al. Tumor-secreted vascular endothelial growth factor-C is necessary for prostate cancer lymphangiogenesis, but lymphangiogenesis is unnecessary for lymph node metastasis. Cancer Res. 2005;65(21):9789–9798. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0901.

19. Chen J.J., Zhu Z.S., Zhu Y.Y., Shi H.Q. Applied anatomy of pelvic lymph nodes and its clinical significance for prostate cancer: a single-center cadaveric study. *BMC Cancer*. 2020;20(1):330. DOI: 10.1186/s12885-020-06833-1.
20. Zarzour J.G., Galgano S., McConathy J. et al. Lymph node imaging in initial staging of prostate cancer: An overview and update. *World J Radiol*. 2017;9(10):389–399. DOI: 10.4329/wjr.v9.i10.389.
21. Sprute K., Kramer V., Koerber S.A. et al. Diagnostic Accuracy of 18F-PSMA-1007 PET/CT Imaging for Lymph Node Staging of Prostate Carcinoma in Primary and Biochemical Recurrence. *J Nucl Med*. 2021;62(2):208–213. DOI: 10.2967/jnumed.120.246363.
22. Stachura J., Wachowska M., Kilarski W.W. et al. The dual role of tumor lymphatic vessels in dissemination of metastases and immune response development. *Oncoimmunology*. 2016;5:e1182278. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1182278.
23. Oliveira-Ferrer L., Milde-Langosch K., Eylmann K. et al. Mechanisms of Tumor-Lymphatic Interactions in Invasive Breast and Prostate Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):602. DOI: 10.3390/ijms21020602.
24. Stromvall K., Lundholm M., Thysell E. et al. Highly aggressive rat prostate tumors rapidly precondition regional lymph nodes for subsequent metastatic growth. *PLoS One*. 2017;12(10):e0187086. DOI: 10.1371/journal.pone.0187086.
25. Qian C.N., Takahashi M., Kahnoski R.J., Teh B.T. Effect of sildenafil citrate on an orthotopic prostate cancer growth and metastasis model. *J Urol*. 2003;170(3):994–997. DOI: 10.1097/01.ju.0000080321.99119.df.
26. Datta K., Muders M., Zhang H.Y., Tindall D.J. Mechanism of lymph node metastasis in prostate cancer. *Future Oncol*. 2010;6(5):823–836. DOI: 10.2217/FON.10.33.
27. Boormans J.L., Wildhagen M.F., Bangma C.H. et al. Histopathological characteristics of lymph node metastases predict cancer-specific survival in node-positive prostate cancer. *BJU Int*. 2008;102(11):1589–1593. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07904.x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Асташов Вадим Васильевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; ORCID iD 0000-0003-2846-1944.

Ломшаков Андрей Александрович — к.м.н., врач-уролог МУ «Поликлиника ФНПР»; 119334, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 37; ORCID iD 0000-0001-5831-5409.

Цехмистренко Татьяна Александровна — д.б.н., профессор, профессор кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; ORCID iD 0000-0003-2130-9405.

Выхристюк Ольга Филипповна — д.м.н., профессор кафедры доказательной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; профессор кафедры педиатрии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-0352-9642.

Улога Михаил Васильевич — ассистент кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; ORCID iD 0000-0002-1274-8310.

Бородина Инна Юрьевна — ассистент кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198,

Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; ORCID iD 0000-0002-8640-1379.

Толкачев Александр Олегович — м.н.с. отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; ORCID iD 0000-0002-8630-6072.

Контактная информация: Асташов Вадим Васильевич, e-mail: vastashov3@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 28.01.2022.

Получила после рецензирования 22.02.2022.

Принята в печать 22.03.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Vadim V. Astashov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Human Anatomy, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 8 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2846-1944.

Andrey A. Lomshakov — C. Sc. (Med.), urologist of Polyclinic FNPR; 37 Leninsky Ave., Moscow, 119334, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5831-5409.

Tatiana A. Tsekhmistrenko — Dr. Sc. (Bio.), Professor, Professor of the Department of Human Anatomy of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 8 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2130-9405.

Olga F. Vyhristyuk — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Evidence-based Medicine, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 8 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation; Professor of the Department of Pediatrics, Medical Faculty of Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0352-9642.

Mikhail V. Uloga — Assistant Professor of the Department of Human Anatomy, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 8 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1274-8310.

Inna Yu. Borodina — Assistant Professor of the Department of Human Anatomy, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 8 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8640-1379.

Alexander O. Tolkahev — Junior Fellow of the Department of Oncology, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Radiological Centre; 3, 2nd Botkinskiy pass., Moscow, 125284, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8630-6072.

Contact information: Vadim V. Astashov, e-mail: vastashov3@gmail.com.

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

There is no conflict of interests.

Received 28.01.2022.

Revised 22.02.2022.

Accepted 22.03.2022.

Ангиопластика баллонными катетерами с лекарственным покрытием при заболеваниях артерий нижних конечностей

С.А. Папоян¹⁻³, А.А. Щеголев², Д.Г. Громов^{1,2}, К.С. Асатурян¹

¹ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», Москва, Россия

²РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

³ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Распространенность атеросклероза сосудов нижних конечностей требует поиска оптимального решения проблемы сохранения кровотока путем использования баллонных катетеров различных модификаций. Баллонные катетеры с лекарственным покрытием широко применяются в хирургическом лечении атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. Целью обзора является обобщение результатов исследований эффективности и безопасности применения различных баллонных катетеров с лекарственным покрытием, в частности с паклитакселом, при лечении стено-окклюзирующих поражений артерий нижних конечностей. Сопоставление результатов исследований сопряжено с определенными трудностями из-за различий в конечных точках исследования, демографических характеристиках пациентов и характеристиках поражения. Тем не менее полученные в исследованиях результаты выполнения транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) баллонными катетерами с лекарственным покрытием на бедренно-подколенном сегменте превосходят результаты, полученные при выполнении обычной ТЛБАП и других эндоваскулярных вмешательств в том же сосудистом русле. ТЛБАП с использованием баллонных катетеров с лекарственным покрытием имеет рекомендацию класса 1 в соответствии с рекомендациями SCAI (The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions). Однако ТЛБАП с использованием баллонных катетеров с паклитакселом нуждается в дальнейшем изучении для определения возможностей ее применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: баллонные катетеры с лекарственным покрытием, паклитаксел, транслюминальная баллонная ангиопластика, ангиопластика, атеросклероз, артерии нижних конечностей.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Папоян С.А., Щеголев А.А., Громов Д.Г., Асатурян К.С. Ангиопластика баллонными катетерами с лекарственным покрытием при заболеваниях артерий нижних конечностей. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(4):177–181. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-177-181.

Drug-coated balloon angioplasty in peripheral arterial disease

S.A. Papoyan¹⁻³, A.A. Shchegolev¹, D.G. Gromov^{1,2}, K.S. Asaturyan²

²F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

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

³Research Institute of Public Health Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The prevalence of peripheral arterial disease requires the search for an optimal solution for preserving blood flow by using devices of various modifications. Drug-coated balloons are widely used in the surgical treatment of peripheral arterial disease. The article aims at the summarization of the study results on the efficacy and safety of the various drug-coated balloons, in particular, with paclitaxel, in the treatment of steno-occlusive lesions in the peripheral arterial disease. Comparing the study results is fraught with certain difficulties, given the differences in the study endpoints, the demographic characteristics of patients and the lesion patterns. Nevertheless, the study results of percutaneous transluminal angioplasty (PTA) with drug-eluting balloons on the femoropopliteal segment are superior to the results obtained using conventional PTA and other endovascular interventions in the same vascular bed. PTA with drug-eluting balloons has a Class 1 recommendation in accordance with the issued recommendations of the SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions). However, conducting PTA with paclitaxel-eluting balloons requires further determination of the possibilities of its use.

KEYWORDS: drug-coated balloons, paclitaxel, percutaneous transluminal angioplasty, angioplasty, atherosclerosis, peripheral arterial disease.

FOR CITATION: Papoyan S.A., Shchegolev A.A., Gromov D.G., Asaturyan K.S. Drug-coated balloon angioplasty in peripheral arterial disease. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(4):177–181 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-177-181.

ВВЕДЕНИЕ

За последние 20 лет использование эндоваскулярных методов стало альтернативой открытой хирургии в лечении заболеваний периферических артерий (ЗПА), связанных с атеросклерозом и сопровождающихся развитием перемежающейся хромоты и хронической ишемией, угрожающей конечности [1]. Прорывом в эндоваскуляр-

ной хирургии при заболеваниях артерий нижних конечностей (ЗАНК) стало использование различных модифицированных эндоваскулярных инструментов (в частности, инструментов для атерэктомии), баллонных катетеров, стентов (в частности, стентов без покрытия, эндографтов, стентов и баллонов с лекарственным покрытием) [2, 3]. Однако, несмотря на широкое распространение эндова-

скулярных методов лечения ЗАНК, сравнительные данные о них ограничены [4–6].

Целью обзора является обобщение результатов исследований эффективности и безопасности применения различных баллонных катетеров с лекарственным покрытием, в частности с паклитакселом, при лечении стено-окклюзирующих ЗАНК.

УСТРОЙСТВА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ

В стентах с лекарственным покрытием первого поколения применялись лекарственные средства сиролimus (иммунодепрессант с антипролиферативным действием) или паклитаксел. Стенты второго поколения, более тонкие и стойкие, имели покрытие, содержащее новые, более эффективные препараты (эверолимус, биолимус А9, зотаролимус, ридафоролimus) [7].

Паклитаксел является цитостатическим противораковым препаратом, используемым в качестве средства первой линии химиотерапии при некоторых карциномах солидных органов [8, 9]. Также он обладает цитангиогенной активностью, которая не связана с его цитотоксическим эффектом, а опосредована изменением реакции эндотелиальных клеток на факторы ангиогенеза. При этом препарат действует путем подавления клеточного хемотаксиса и инвазивности [8–10]. Помимо антипролиферативных и антиангиогенных свойств, паклитаксел проявляет противовоспалительную активность, которая может быть полезной при лечении стенозов коронарных артерий и артерий нижних конечностей [10–15].

Баллонные катетеры, покрытые паклитакселом, — это обычные баллонные катетеры, используемые для ангиопластики. Лекарственное средство остается на баллоне до тех пор, пока он не расширится. Во время раздувания баллона препарат почти полностью высвобождается [7, 11, 12].

В настоящее время существует 5 устройств с покрытием из паклитаксела: три типа баллонных катетеров и два типа стентов (одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США — U.S. Food and Drug Administration, FDA). Например, баллонные катетеры Lutonix 035 DCB PTA, IN.PACT Admiral и Stellarex [16].

К преимуществам применения баллонов с покрытием можно отнести отсутствие необходимости повторных вмешательств в течение 12 мес. после ангиопластики при атеросклерозе сосудов нижних конечностей [17], что позволяет значимо повысить качество жизни пациентов (на 71–98%), хотя результаты исследований не выявили корреляции эффективности с разными типами баллонов с лекарственным покрытием (БЛП), которые в основном характеризуются плотностью и целостностью покрытия, а также с характеристиками пациентов, поражений и вмешательств. Не рекомендуется использовать БЛП при протяженных поражениях артерий нижних конечностей, и согласно европейским рекомендациям 2018 г. по лечению атеросклеротических поражений бедренно-подколенного сегмента ангиопластику БЛП необходимо применять только на протяжении менее 25 см [18].

Исследование REALITY показало превосходство устройств [19], покрытых сиролimusом, над устройствами, покрытыми паклитакселом, при лечении ишемической болезни сердца. В то же время использование пакли-

таксела при лечении ЗАНК требует дальнейшего изучения из-за отсутствия объективной доказательной базы преимуществ его использования, несмотря на то, что применение паклитаксела было изучено в доклинических исследованиях [11–15, 20].

K. Rosenfield et al. [21] в исследовании с участием 476 пациентов с ЗПА установили, что применения баллона Lutonix обеспечивает более высокую первичную проходимость сосуда через 12 мес. по сравнению с баллонами без лекарственного покрытия. Однако это исследование было сосредоточено на очаговых поражениях с протяженностью около 10 см, что ограничивает интерпретацию данных. Пятилетний же ретроспективный анализ лечения ЗПА с использованием баллонов IN.PACT (покрыты паклитакселом) показал преимущество БЛП перед обычными баллонами при более протяженных поражениях, окклюзиях и рестенозе стентов. Результаты 24-месячного исследования применения баллонов IN.PACT продемонстрировали стойкий лечебный эффект по сравнению с ангиопластикой обычными баллонными катетерами (АОБ) — со значительно более высокой первичной проходимостью, с более низкой вероятностью рестенозов, аналогичным улучшением функционального статуса и меньшим количеством повторных вмешательств [22–25].

При сравнении результатов ангиопластики с применением БЛП и АОБ у 70 пациентов с симптомным рестенозом в стенке поверхностной бедренной артерии со средней длиной поражения $13,9 \pm 6,7$ см была обнаружена значительно меньшая частота рестенозов ($44 \pm 33\%$ против $65 \pm 33\%$, $p=0,01$) при обследовании через 6–8 мес., а также снижение показателей реваскуляризации целевого очага через 24 мес. При этом ангиопластика с применением БЛП показала большую эффективность по сравнению с АОБ при очаговых поражениях в течение 5 лет [25]. В исследовании ILLUMINATE Pivotal (Stellarex DCB) [26] первичная проходимость для БЛП составила 76,3%, для АОБ — 57,6% ($p=0,003$) при обследовании через 12 мес. В 2019 г. был проведен метаанализ с целью определения безопасности устройства Stellarex, примененного при лечении ЗПА, который не выявил различий в смертности от всех причин в группах пациентов, у которых применялись БЛП и проводилась АОБ в течение 3-летнего периода ($1,8 \pm 0,7\%$ против $1,3 \pm 0,9\%$ через 1 год, $6,5 \pm 1,2\%$ против $5,9 \pm 1,9\%$ через 2 года и $9,3 \pm 1,5\%$ против $9,9 \pm 2,4\%$ через 3 года, $p=0,86$) [27].

В метаанализе, проведенном K. Katsanos et al. [28], было установлено, что при использовании устройств, покрытых паклитакселом, повышен риск смертности от разных причин в течение 2 и 5 лет после стентирования. При сравнении 4663 пациентов из 28 рандомизированных контролируемых исследованиях не выявлено значительных различий в смертности от всех причин между группами, где применялся паклитаксел, и контрольной группой (общий риск смерти 2,3% в обеих группах) через 1 год. Через 2 года смертность от всех причин в группе паклитаксела составила 7,2%, в контрольной группе — 3,8%, а через 5 лет долгосрочный анализ смертности от всех причин показал 14,7% в группе паклитаксела и 8,1% в контрольной группе [28]. Однако вследствие допущенных методологических ошибок взаимосвязь между дозой и смертностью, между дозой паклитаксела и экспозицией с течением времени была признана ошибочной A. Holden et al. [29].

На нескольких доклинических моделях было показано, что концентрация паклитаксела в тканях снижается в тече-

ние 6 мес. до почти неопределяемых уровней [12]. Однако это не исключает связи между использованием БЛП и повышением смертности в отдаленном периоде наблюдений.

В вышеупомянутой работе K. Katsanos et al. [28] указано, что существует непрерывная линейная зависимость во времени между воздействием лекарственного средства и степенью выраженности побочного эффекта. Однако несколько исследований, использованных в метаанализе, были небольшими по выборке и не разрабатывались с целью долгосрочного наблюдения. Они были сосредоточены на годовой результативности лечения, что недостаточно для оценки долгосрочных результатов. Более того, во многих ключевых рандомизированных контролируемых исследованиях был высокий процент пациентов, исключенных из исследования или потерянных для последующего наблюдения.

Обладая этой информацией и пытаясь воспроизвести результаты исследования K. Katsanos et al. [28], D. Ducasse et al. [30] провели систематический обзор и метаанализ по сравнению ангиопластики БЛП с АОБ *de novo* для лечения бедренно-подколенных поражений, которые включали 13 рандомизированных контролируемых исследований, не выявивших какой-либо значимой разницы в смертности от всех причин между двумя группами (ангиопластика БЛП и АОБ) через 1, 2, 4 года и 5 лет после лечения. При этом через 3 года было показано увеличение смертности, но эти смерти не были признаны связанными с устройством или самой процедурой.

В 2019 г. FDA выпустило обновленный отчет, в котором основное внимание уделено результатам изучения летальности на основании анализа трех рандомизированных контролируемых исследований, с использованием устройств с паклитакселом при лечении ЗПА: IN.PACT SFA I и II, Cook Zilver PTX и LEVANT 2 (до выхода устройств на рынок). Стоит заметить, что в этом отчете сообщается об увеличении смертности от всех причин у тех пациентов, которые прошли лечение с помощью устройств, покрытых паклитакселом, по сравнению с контрольной группой; однако главный недостаток заключается в том, что стандартизованного расчета причин летальности проведено не было, что ставит под сомнение интерпретацию данных [31].

Как сообщили A. Holden et al. [29] в своей работе об использовании стандартизованного метода пропорций для расчета 5-летней смертности в этих трех группах (IN.PACT SFA I и II, Cook Zilver PTX и LEVANT 2), только Zilver PTX DES продемонстрировал статистически значимое различие между двумя группами (ангиопластика БЛП и АОБ) в частоте летальных исходов от всех причин — 28,1% против 15,3% ($p=0,008$). С помощью этих стандартизованных результатов не удалось идентифицировать взаимосвязь дозы и реакции, а соответственно, и причинно-следственную связь.

В 2020 г. были представлены результаты исследования по оценке 2-летней эффективности и безопасности ангиопластики БЛП (баллон, покрытый паклитакселом, Luminor-35) для лечения поражений бедренно-подколенного сегмента длиной до 150 мм. После ангиопластики БЛП клиническое и гемодинамическое состояние пациентов оставалось значительно улучшенным в течение 2 лет. Степень улучшения после ангиопластики БЛП была аналогична таковой после АОБ (категория Резерфорда — Беккера: 88,0% против 85,5% участников, $p=0,44$; разница в средних улучшениях в баллах по опроснику для выявления

нарушений ходьбы: $-0,8\%$, $p=0,88$; лодыжечно-плечевой индекс: $0,03$, $p=0,57$). Однако возникло значительно меньшее количество рестенозов (20,3% против 46,7% соответственно, $p=0,004$) и потребовалось значительно меньше реваскуляризаций целевых очагов поражения (4,9% против 27,1% соответственно, $p=0,002$) при проведении ангиопластики БЛП по сравнению с АОБ. Различий между группами в отношении частоты ампутаций или смертности выявить не удалось. Лечение с помощью БЛП и АОБ проводилось в равных условиях; частота предилатации (98,8% в обеих группах), продолжительность надувания баллона (60 ± 10 с на протокол), доля диссекций (37,6% против 40,7%; $p=0,80$) и стентирования (15,3% против 18,8%, $p=0,71$) были одинаковыми во всех группах лечения. Таким образом, это исследование предоставило доказательства того, что антипролиферативные свойства покрытия паклитакселом баллона Luminor-35 были решающими для предотвращения рестеноза [32]. В этом исследовании частота 2-летней первичной проходимости после ангиопластики БЛП была выше по сравнению с предыдущими исследованиями. Это могло быть результатом использования различных типов БЛП, особенно отличающихся плотностью паклитаксела, наполнителем и целостностью покрытия. Кроме того, различные характеристики пациентов, тип поражения артерий, различие процедур, включая более высокую долю с критической ишемией конечностей, поражения большей протяженности (большее количество полных окклюзий), более кальцифицированные поражения, меньшая предрасположенность или больший остаточный стеноз после ангиопластики в предыдущих исследованиях в целом — все это могло неблагоприятно повлиять на отдаленные результаты [4]. Устойчивое преимущество ангиопластики БЛП по сравнению с АОБ с точки зрения первичной проходимости было сходным во всех исследованиях, в которых использовались БЛП с плотностью паклитаксела $3,0-3,5$ мг/мм² (на 24–34 процентных пункта выше после ангиопластики БЛП), и несколько меньше в исследованиях, в которых использовались БЛП с низкой плотностью паклитаксела ($2,0$ мг/мм²) (первичная проходимость была на 15–17 процентных пунктов выше после ангиопластики БЛП). Это подтвердило полученные ранее данные о возможности использования ангиопластики БЛП для предотвращения рестеноза в разных подгруппах, включая пациентов с диабетом [33–36].

Авторы исследования [32] предположили, что передовые технологии покрытия паклитакселом, которые исключают потерю лекарственного средства при прохождении через сосуд, оказывают благоприятное влияние на эффективность и безопасность. Однако из-за недостаточной мощности исследования результаты не подтвердили и не опровергли ранее высказанные предположения о повышении 2-летней смертности при использовании устройств, покрытых паклитакселом.

Вместе с тем результаты исследований показали, что ангиопластика непротяженных поражений бедренно-подколенного сегмента с применением баллонов, покрытых паклитакселом Luminor-35, оказалась эффективной с точки зрения первичной проходимости и отсутствия реваскуляризации целевого поражения по сравнению с АОБ [4, 33–37].

Без учета последовательной реакции на дозу, основного фармакокинетического механизма и воспроизводимого вреда трудно сделать вывод, что устройства,

покрытые паклитакселом, являются причиной повышенной смертности. Кроме того, данные рандомизированных контролируемых исследований не согласуются в рамках демографических характеристик, а характеристика схем лечения групп БЛП и транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) в различных исследованиях могла быть сопряжена с систематической ошибкой лечения, что могло обусловить разнонаправленность результатов [38–40]. ТЛБАП с использованием БЛП имеет рекомендацию класса 1 в соответствии с выпущенными в 2019 г. рекомендациями SCAI (The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) [2, 3, 39, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, достоверно охарактеризовать эффективность баллонов с паклитакселом, применяемых при ангиопластике, не удается, так как сопоставление результатов исследований сопряжено с определенными трудностями из-за различий в конечных точках исследования, демографических характеристиках пациентов и характеристиках поражения. Хотя нельзя отрицать, что результаты исследований ТЛБАП баллонами с лекарственным покрытием на бедренно-подколенном сегменте превосходят результаты обычной ТЛБАП и других эндоваскулярных вмешательств в том же сосудистом русле; ТЛБАП с использованием БЛП имеет рекомендацию класса 1 в соответствии с рекомендациями SCAI. На основании вышеизложенного ТЛБАП с использованием баллонных катетеров с паклитакселом нуждается в дальнейшем исследовании для определения возможностей ее использования. Еще предстоит провести полное и всестороннее исследование, сфокусированное на долгосрочных рисках и преимуществах паклитаксела и с использованием данных реальной клинической практики.

Литература / References

- Katsanos K., Spiliopoulos S., Paraskevopoulos I. et al. Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty in the Femoropopliteal Arteries: Role of Paclitaxel Dose and Bioavailability. *J Endovasc Ther.* 2016;23(2):356–370. DOI: 10.1177/1526602815626557.
- Katsanos K., Spiliopoulos S., Karunanithy N. et al. Bayesian network meta-analysis of nitinol stents, covered stents, drug-eluting stents, and drug-coated balloons in the femoropopliteal artery. *J Vasc Surg.* 2014;59(4):1123–1133.e8. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.01.041.
- Jaff M.R., Nelson T., Ferko N. et al. Endovascular Interventions for Femoropopliteal Peripheral Artery Disease: A Network Meta-Analysis of Current Technologies. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(12):1617–1627.e1. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.08.003.
- Tepe G., Schnorr B., Albrecht T. et al. Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(1 Pt A):102–108. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.07.023.
- Dake M.D., Ansel G.M., Jaff M.R. et al. Durable Clinical Effectiveness With Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery: 5-Year Results of the Silver PTX Randomized Trial. *Circulation.* 2016;133(15):1472–1483; discussion 1483. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900.
- Kruse R.R., Poelmann F.B., Doornik D. et al. Five-Year Outcome of Self-Expanding Covered Stents for Superficial Femoral Artery Occlusive Disease and an Analysis of Factors Predicting Failure. *J Endovasc Ther.* 2015;22(6):855–861. DOI: 10.1177/1526602815610583.
- Crimi G., Gritti V., Galiffa V.A. et al. Drug eluting stents are superior to bare metal stents to reduce clinical outcome and stent-related complications in CKD patients, a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *J Interv Cardiol.* 2018;31(3):319–329. DOI: 10.1111/joic.12473.
- Mills J.L., Conte M.S., Murad M.H. Critical review and evidence implications of paclitaxel drug-eluting balloons and stents in peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2019;70(1):3–7. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.05.002.
- Haldar S., Chintapalli J., Croce C.M. TAXOL induces bcl2 phosphorylation and death of pros-tate cancer cells. *Cancer Res.* 1996;56(6):1253–1255. PMID: 8640809.
- Belotti D., Vergani V., Drudis T. et al. The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. *Clin Cancer Res.* 1996;2(11):1843–1849. PMID: 9816139.
- Speck U., Scheller B., Abramjuk C. et al. Neointima inhibition: comparison of effectiveness of non-stent-based local drug delivery and a drug-eluting stent in porcine coronary arteries. *Radiology.* 2006;240(2):411–418. DOI: 10.1148/radiol.2402051248.
- Scheller B., Speck U., Abramjuk C. et al. Paclitaxel balloon coating, a novel method for pre-vention and therapy of restenosis. *Circulation.* 2004;110(7):810–814. DOI: 10.1161/01.CIR.0000138929.71660.E0.
- Scheller B., Speck U., Romeike B. et al. Contrast media as carriers for local drug delivery: successful inhibition of neointimal proliferation in the porcine coronary stent model. *Eur Heart J.* 2003;24(15):1462–1467. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00317-8.
- Scheller B., Speck U., Schmitt A. et al. Acute cardiac tolerance of current contrast media and the new taxane protaxel using iopromide as carrier during porcine coronary angiography and stenting. *Invest Radiol.* 2002;37(1):29–34. DOI: 10.1097/00004424-200201000-00006.
- Albrecht T., Speck U., Beier C.I. et al. B. Reduction of stenosis due to intimal hyperplasia after stent supported angioplasty of peripheral arteries by local administration of paclitaxel in swine. *Invest Radiol.* 2007;42(8):579–585. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31804f5a60.
- Tepe G., Zeller T., Albrecht T. et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med.* 2008;358(7):689–699. DOI: 10.1056/NEJMoa0706356.
- Teichgräber U.K., Klumb C. Drug-coated Balloon Angioplasty in Femoropopliteal Arteries — Is There a Class Effect? *Zentralbl Chir.* 2017;142(5):470–480 (in German). DOI: 10.1055/s-0043-119895.
- Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095.
- Morice M.C., Colombo A., Meier B. et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295(8):895–904. DOI: 10.1001/jama.295.8.895.
- Scheller B., Speck U., Schmitt A. et al. Addition of paclitaxel to contrast media prevents restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(8):1415–1420. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)01056-8.
- Rosenfield K., Jaff M.R., White C.J. et al. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *N Engl J Med.* 2015;373(2):145–153. DOI: 10.1056/NEJMoa1406235.
- Schneider P.A., Laird J.R., Doros G. et al. Mortality not correlated with paclitaxel exposure: an independent patient-level meta-analysis of a drug-coated balloon. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(20):2550–2563. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.013.
- Randomized Trial of IN.PACT Admiral Drug Eluting Balloon vs Standard PTA for the Treatment of SFA and Proximal Popliteal Arterial Disease [INPACT SFA I]; NCT01175850. (Electronic resource.) URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175850> (access date: 23.01.2022).
- IN.PACT Admiral Drug-Coated Balloon vs. Standard Balloon Angioplasty for the Treatment of Superficial Femoral Artery [SFA] and Proximal Popliteal Artery [PPA] [INPACT SFA II]; NCT01566461. (Electronic resource.) URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01566461>. (access date: 23.01.2022).
- Ott I., Cassese S., Groha P. et al. ISAR-PEBIS (Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Conventional Balloon Angioplasty for In-Stent Restenosis of Superficial Femoral Artery): a randomized trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):e006321. DOI: 10.1161/JAHA.117.006321.
- Krishnan P., Faries P., Niazi K. et al. Stellarex Drug-Coated Balloon for Treatment of Femoropopliteal Disease: Twelve-Month Outcomes

From the Randomized ILLUMENATE Pivotal and Pharmacokinetic Studies. *Circulation*. 2017;136(12):1102–1113. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028893.

27. Gray W.A., Jaff M.R., Parikh S.A. et al. Mortality assessment of paclitaxel-coated balloons: patient-level meta-analysis of the ILLUMENATE clinical program at 3 years. *Circulation* 2019;140(14):1145–1155. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040518.

28. Katsanos K., Spiliopoulos S., Kitrou P. et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(24):e011245. DOI: 10.1161/JAHA.118.011245.

29. Holden A., Varcoe R.L., Jaff M.R. et al. Paclitaxel and mortality: the dose argument is critical. *J Endovasc Ther*. 2019;26(4):467–470. DOI: 10.1177/1526602819857241.

30. Ducasse E., Caradu C. Rigorous focus on paclitaxel-related mortality in femoropopliteal artery disease. *J Vasc Surg*. 2020;71(1):216–219. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.10.010.

31. FDA Executive Summary. Circulatory System Devices Panel Meeting June 19 and 20, 2019. (Electronic resource.) URL: <https://www.fda.gov/media/127698/download> (access date: 23.01.2022).

32. Teichgräber U., Lehmann T., Aschenbach R. et al. Drug-coated Balloon Angioplasty of Femoropopliteal Lesions Maintained Superior Efficacy over Conventional Balloon: 2-year Results of the Randomized EffPac Trial. *Radiology*. 2020;295(2):478–487. DOI: 10.1148/radiol.2020191619.

33. Laird J.R., Schneider P.A., Tepe G. et al. Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions: 24-Month Results of IN.PACT SFA. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2329–2338. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.063.

34. Xu Y., Jia X., Zhang J. et al. Drug-Coated Balloon Angioplasty Compared With Uncoated Balloons in the Treatment of 200 Chinese Patients With Severe Femoropopliteal Lesions: 24-Month Results of AcoArt I. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(23):2347–2353. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.07.041.

35. Brodmann M., Werner M., Meyer D.R. et al. Sustainable Antirestenosis Effect With a Low-Dose Drug-Coated Balloon: The ILLUMENATE European Randomized Clinical Trial 2-Year Results. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(23):2357–2364. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.08.034.

36. Albrecht T., Waliszewski M., Roca C. et al. Two-Year Clinical Outcomes of the CONSE-QUENT Trial: Can Femoropopliteal Lesions Be Treated with Sustainable Clinical Results That Are Economically Sound? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(7):1008–1014. DOI: 10.1007/s00270-018-1940-1.

37. Scheinert D., Duda S., Zeller T. et al. The LEVANT I (Lutonix paclitaxel-coated balloon for the prevention of femoropopliteal restenosis) trial for femoropopliteal revascularization: first-in-human randomized trial of low-dose drug-coated balloon versus uncoated balloon angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(1):10–19. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.05.022.

38. Edwards C.T., Schneider P.A., Huynh C. Paclitaxel Exposure and Dosage of Drug-coated Devices for the Treatment of Femoropopliteal Peripheral Artery Disease. *Vascular & Endovascular Review*. 2021;4:e05. DOI: 10.15420/ver.2020.14.

39. Koifman E., Lipinski M.J., Buchanan K. et al. Comparison of treatment strategies for femoropopliteal disease: a network meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;91(7):1320–1328. DOI: 10.1002/ccd.27484.

40. Feldman D.N., Armstrong E.J., Aronow H.D. et al. SCAI consensus guidelines for device selection in femoral-popliteal arterial interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(1):124–140. DOI: 10.1002/ccd.27635.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Папоян Симон Ашотович — к.м.н., заведующий отделением сосудистой хирургии ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»; 105187, Россия, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; доцент кафедры госпитальной хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий организационно-методическим отделом по сердечно-сосудистой хирургии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 115088, Россия, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; ORCID iD 0000-0002-6207-4174.

Щеголев Александр Андреевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6427-4295.

Громов Дмитрий Геннадьевич — д.м.н., заведующий отделением рентгенэндоваскулярной диагностики и лечению ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»; 105187, Россия, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; заведующий кафедрой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7500-4987.

Асатурян Карен Сергеевич — врач, сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»; 105187, Россия, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2389-058X.

Контактная информация: Асатурян Карен Сергеевич, e-mail: karasaturyan@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 18.02.2022.

Поступила после рецензирования 18.03.2022.

Принята в печать 12.04.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Simon A. Papoyan — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Vascular Surgery, F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital; 1 Fortunatovskaya str., Moscow, 105187, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; Head of the Organizational and Methodological Department for Cardiovascular Surgery, Research Institute of Public Health Organization and Medical Management; 9 Sharikopodshipnikovskaya str., Moscow, 115088, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6207-4174.

Alexander A. Shchegolev — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6427-4295.

Dmitry G. Gromov — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of endovascular diagnostics and treatment, F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital; 1 Fortunatovskaya str., Moscow, 105187, Russian Federation; Head of the Department of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7500-4987.

Karen S. Asaturyan — cardiovascular surgeon, F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital; 1 Fortunatovskaya str., Moscow 105187, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2389-058X.

Contact information: Karen S. Asaturyan, e-mail: karasaturyan@mail.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 18.02.2022.

Revised 18.03.2022.

Accepted 12.04.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-182-186

Умное сложение — это умножение: обзор сочетанного применения препаратов гиалуроновой кислоты и полинуклеотидов для внутрисуставного введения при остеоартрите

И.С. Свинцицкая, К.Ю. Волков

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор современных подходов к лечению остеоартрита (ОА). Основное внимание уделено внутрисуставным инъекциям гиалуроновой кислоты (ГК) и полинуклеотидов природного происхождения. ГК является естественным компонентом соединительной ткани, обладает способностью восстанавливать вязкоупругие свойства синовиальной жидкости. Кроме того, ГК проявляет антиапоптотические, противовоспалительные, антиангиогенные и антифибротические свойства. Полинуклеотиды — макромолекулы, полученные из ДНК природного происхождения. Они обладают трофической активностью и способствуют росту клеток и выработке коллагена, как было показано в доклинических и клинических исследованиях, касающихся регенерации хряща. При введении в полость сустава полинуклеотиды подвергаются ферментативному расщеплению с высвобождением нуклеозидов, нуклеотидов и азотистых оснований, обеспечивая тем самым долговременные увлажняющие и вязкоупругие свойства синовиальной жидкости. Изучена эффективность препаратов ГК в сочетании с полинуклеотидами для внутрисуставного введения при лечении ОА коленного сустава. Установлено, что комбинированная терапия полинуклеотидами и ГК приводит к более стойкому лечебному эффекту, сохраняющемуся в течение 2 лет после проведенного курса лечения, в сравнении с монотерапией ГК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит, синовиальная жидкость, вязкоупругие свойства, протезы синовиальной жидкости, внутрисуставные инъекции, гиалуроновая кислота, полинуклеотиды.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Свинцицкая И.С., Волков К.Ю. Умное сложение — это умножение: обзор сочетанного применения препаратов гиалуроновой кислоты и полинуклеотидов для внутрисуставного введения при остеоартрите. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(4):182–186. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-182-186.

Smart addition is multiplication: a review concerning combined use of hyaluronic acid and polynucleotides for intra-articular administration in osteoarthritis

I.S. Svintsitskaya, K.Yu. Volkov

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents an overview of modern methods to the treatment of osteoarthritis (OA). It is focused on intra-articular injections of hyaluronic acid and polynucleotides (PNs) of natural origin. Hyaluronic acid is a natural component of connective tissue that has the ability to restore the viscoelastic properties of synovial fluid. Besides, it also has anti-apoptotic, anti-inflammatory, anti-angiogenic and antifibrotic characteristics. PNs are natural macromolecules derived from DNA. They have trophic activity and promote cell growth and collagen production, as has been shown in preclinical and clinical studies concerning cartilage regeneration. When injected into the joint cavity, PNs are subjected to enzymatic cleavage with the release of nucleosides, nucleotides and nitrogenous bases, thereby, providing long-term moisturizing and viscoelastic properties of synovial fluid. The efficacy of a combination of hyaluronic acid preparations with PNs for intra-articular administration for the treatment of knee OA has been studied. It has been established that the combined therapy with PNs and hyaluronic acid leads to the development of a more persistent therapeutic effect for 2 years after the treatment course versus with hyaluronic acid monotherapy.

KEYWORDS: osteoarthritis, synovial fluid, viscoelastic properties, synovial fluid substitute, intra-articular injections, hyaluronic acid, polynucleotides.

FOR CITATION: Svintsitskaya I.S., Volkov K.Yu. Smart addition is multiplication: a review concerning combined use of hyaluronic acid and polynucleotides for intra-articular administration in osteoarthritis. Russian Medical Inquiry. 2022;6(4):182–186 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-182-186.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — самое распространенное заболевание суставов, на долю которого приходится до 60–70% всех ревматических болезней. Эпидемиологические исследования показывают, что ОА страдает около 10–14%

обследованного населения всех возрастов [1–3]. Около 10% пациентов старше 55 лет имеют признаки ОА на рентгенограммах коленного сустава. С возрастом распространенность ОА увеличивается [4], достигая среди лиц старше 60 лет 27%, а старше 70 лет — 97%.

Остеоартрит характеризуется дегенерацией всех тканей сустава и локальным воспалительным процессом, затрагивающим в том числе и околоуставные мягкие ткани. Клинически это проявляется болью в суставах, скованностью и снижением объема движений. ОА остается одной из основных причин снижения качества жизни и инвалидизации у пожилых людей [5, 6].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОА

В патогенезе ОА ведущее место занимают нарушения нормальных процессов деградации и синтеза в хондроцитах, внеклеточном матриксе и субхондральной кости. На рисунке схематически представлен патогенез ОА. Ключевую роль в развитии ОА играют провоспалительные цитокины, определяющее значение среди которых имеют интерлейкин (ИЛ) 1, и фактор некроза опухоли α , которые активируют матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases, MMPs) и снижают продукцию протеогликанов, тканевого ингибитора металлопротеиназ, а также стимулируют выработку кислородных радикалов, оксида азота, что способствует прогрессированию катаболических процессов в хряще [7, 8].

Одним из ведущих звеньев в этом процессе является активация синовиальных клеток, остеокластов и хондроцитов, что в конечном счете приводит к воспалению, деградации субхондральной кости и ее репаративным изменениям. Определенную роль в патогенетическом каскаде ОА играют также уменьшение синтеза синовиоцитами гиалуроновой кислоты (ГК) и гиперпродукция простагландина E_2 , что способствует воспалению в тканях сустава и индуцированию фибропластической дегенерации хряща.

Также показано, что в патофизиологии ОА участвуют и другие регуляторные (ИЛ-6, ИЛ-8) и ингибирующие (ИЛ-4, ИЛ-10, интерферон- γ) цитокины, в том числе и адипокины (лептин, адипонектин, резистин).

С другой стороны, при ОА имеет место дефицит противовоспалительных цитокинов, например трансформирующего фактора роста β и ингибитора плазминогена 1, которые ингибируют анаболические процессы в пораженном хряще.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОА

В клинической практике врачи в настоящее время руководствуются различными рекомендациями, разработанными профессиональными организациями, включая рекомендации Ассоциации ревматологов России (АРР, 2017), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ, 2016), Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2018), Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO, 2019), Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) [9], Американского колледжа ревматологии (ACR) [10]. Все они подчеркивают, что современные терапевтические стратегии направлены на изменение образа жизни, немедикаментозное воздействие, прием длительно действующих болезньюмодифицирующих препаратов, анальгетиков, НПВП, опиоидов, а также применение интраартикулярных введений глюкокортикоидов и протезов синовиальной жидкости [11].

Цели лечения ОА заключаются в минимизации боли, оптимизации функции и замедлении процесса структурного повреждения суставов. Из-за недостаточного эффекта отдельных вариантов лечения на практике обычно используется комбинация различных терапевтических подходов. Тем не менее важно отметить, что во многих странах общее качество лечения ОА было признано неоптимальным, с менее чем 50% соответствием показателям надлежащего лечения, что уступает другим хроническим заболеваниям, таким как сахарный диабет и остеопороз.

Пациентам с тяжелыми проявлениями ОА на поздних рентгенологических стадиях при отсутствии эффекта от вышеупомянутых методов лечения обычно проводится тотальное эндопротезирование суставов [12].

Поскольку хирургическое вмешательство имеет ряд ограничений, особенно у пожилых пациентов из-за наличия сопутствующих заболеваний и ряда других причин, целью современных фармакологических методов лечения ОА является не только уменьшение боли и улучшение функции суставов, но и возможность проведения оперативного вмешательства на более поздних сроках [13].

Несмотря на успехи современной медицинской науки, поиск терапевтических средств, воздействующих на все звенья патогенеза ОА, продолжается.

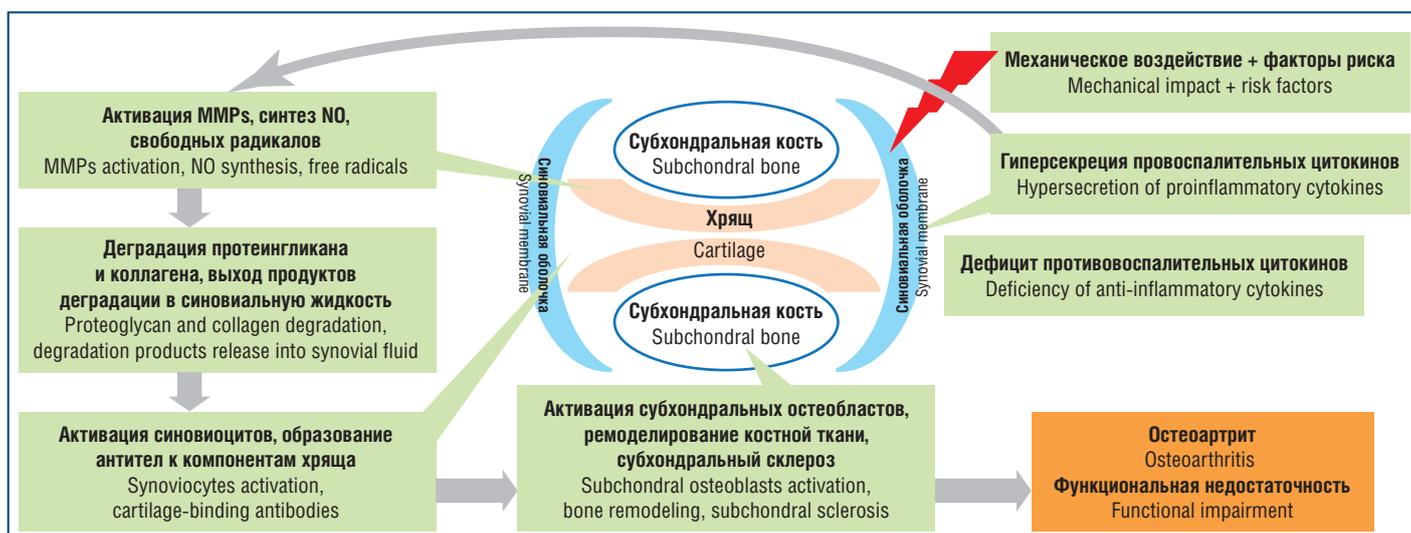


Рисунок. Патогенез остеоартрита

Figure. Pathogenetic mechanism of osteoarthritis

МЕСТО ВНУТРИСУСТАВНЫХ ИНЪЕКЦИЙ ПРОТЕЗОВ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ В ТЕРАПИИ ОА

Одним из способов повышения эффективности терапии и отсрочки оперативного вмешательства видятся внутрисуставные введения протезов синовиальной жидкости. Из них инъекции ГК используются наиболее часто. ГК является естественным компонентом соединительной ткани, обладает способностью восстанавливать вязкоупругие свойства синовиальной жидкости. Кроме того, она также обладает антиапоптотическими, противовоспалительными, антиангиогенными и антифибротическими свойствами [14]. Хотя доклинические и клинические исследования продемонстрировали положительные результаты введения ГК при лечении ОА [15], ее эффективность все еще остается предметом постоянных дискуссий в клинической практике [16].

В ряде исследований было показано, что введение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (platelet rich plasma, PRP), в полость коленного сустава является достаточно эффективным способом уменьшения боли и улучшения функции сустава [17]. Превосходство PRP по сравнению с физиологическим раствором, ГК или кортикостероидами при ОА коленного сустава было продемонстрировано в некоторых рандомизированных клинических исследованиях [18].

ПОЛИНУКЛЕОТИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ КАК СРЕДСТВО, ВЛИЯЮЩЕЕ НА НЕСКОЛЬКО ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА ОА

Полученные результаты в последнее время усилили интерес к разработке биоактивных веществ с регенеративной функцией, которые воздействовали бы на всю измененную внутрисуставную микросреду и могли бы восстановить физиологические свойства хряща. Таким веществом являются полинуклеотиды — макромолекулы, полученные из ДНК природного происхождения и обладающие трофической активностью, они способствовали росту клеток и выработке коллагена в доклинических и клинических исследованиях, касающихся регенерации хряща.

Полинуклеотиды представляют собой смесь пуринов, пиримидинов, дезоксирибонуклеотидов и дезоксирибонуклеозидов с трофической активностью. Они не производятся синтетическим путем и имеют естественное происхождение, будучи полученными чаще всего из гонад форели или человеческой плаценты. Высокоочищенные полинуклеотиды из гонад форели обеспечивают постоянную поддержку вязкости, а также обеспечивают азотистыми основаниями предшественников нуклеозидов и нуклеотидов хондроциты и мезенхимальные клетки, и уменьшают боль более эффективно, чем ГК [19–21].

Высокоочищенные полинуклеотиды природного происхождения при введении в полость сустава подвергаются ферментативному расщеплению с высвобождением нуклеозидов, нуклеотидов и азотистых оснований, обеспечивая тем самым долговременные увлажняющие и вязкоупругие свойства синовиальной жидкости [19–21].

Кроме того, полинуклеотиды могут индуцировать рост хондроцитов, выработку коллагена, миграцию некоторых типов клеток, в том числе мезенхимальных и стволовых, и тем самым способствуют уменьшению воспаления, что подтверждено исследованием уровня провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости на фоне лечения полинуклеотидными препаратами [22–24].

В доклинических и клинических исследованиях полинуклеотиды показали положительные результаты

в регенерации костно-мышечной ткани [25], снижении деградации протеогликанов и активности MMPs в хрящевой ткани. На модели артрита отмечено уменьшение признаков воспаления и продукции провоспалительных цитокинов [22, 26].

По данным ряда исследований, полинуклеотиды приводят к уменьшению симптомов ОА коленного сустава с эффектом, равным эффекту от ГК, однако с более ранним ответом [19–21]. В клинических исследованиях инъекции полинуклеотидов показали хорошую переносимость и эффективность в уменьшении боли в суставах при лечении ОА коленного сустава [27–29].

Два исследования с 3 или 5 инъекциями полинуклеотидов или ГК показали равное уменьшение боли и улучшение функции коленного сустава через 4 и 6 мес. [19–21] с более ранним влиянием на физические параметры при применении полинуклеотидов [20, 21]. В работе [20] наблюдалось улучшение функции и уменьшение боли у пациентов, страдающих ОА, сохраняющееся в течение 2 мес. после инъекции полинуклеотидов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ГК С ПОЛИНУКЛЕОТИДАМИ В ЛЕЧЕНИИ ОА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Полученные результаты закономерно привели к идее комбинировать ГК с полинуклеотидами. Результаты рандомизированного контролируемого двойного слепого клинического исследования по изучению эффективности внутрисуставных инъекций полинуклеотидов в сочетании с ГК [30] продемонстрировали уменьшение интенсивности болевого синдрома у пациентов, страдающих ОА коленного сустава. Этот эффект достоверно сохранялся в течение 12 мес. после первой инъекции комбинированного препарата ГК с полинуклеотидами. Это исследование продемонстрировало превосходство комбинированного лечения полинуклеотидами и ГК по сравнению с применением только ГК, наиболее широко используемой в лечении ОА коленного сустава с целью уменьшения боли и улучшения общей функции сустава.

Результаты дальнейшего двухлетнего исследования [31] подтвердили, что короткий цикл внутрисуставного лечения (3 еженедельные инъекции) полинуклеотидами в комбинации со среднемолекулярной 1,0–1,6 мДа ГК наиболее эффективен в улучшении функции коленного сустава и уменьшении боли у пациентов с ОА коленного сустава. Также было доказано влияние полинуклеотидов и ГК на трофику хондроцитов и контроль боли [32]. Ни одно внутрисуставное введение не было связано с какими-либо клинически значимыми краткосрочными осложнениями или долгосрочными побочными эффектами.

В клинике факультетской терапии нами неоднократно проводилось внутрисуставное введение как ГК, так и ГК в сочетании с полинуклеотидами, в частности Ферматрона 1%, Флексотрона Смарт 1,6% с Хронотроном пациентам с ОА коленных суставов. Эти процедуры выполнялись одновременно с назначением препаратов SYSADOA. В результате лечения большинство пациентов, получавших комбинированную терапию, включающую внутрисуставное введение полинуклеотидов и ГК с хондропротекторами, отметили быстрое и стойкое купирование болевого синдрома, оцениваемого по визуальной аналоговой шкале, и улучшение функций сустава (увеличение объема движений).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полинуклеотиды сочетают свои первичные вязкоупругие и механические свойства с некоторой защитной и, возможно, трофической активностью в отношении хондроцитов, фибробластов и хряща. Применение полинуклеотидов также, по-видимому, может ассоциироваться с более существенным влиянием на интенсивность болевого синдрома, чем ГК, у пациентов с ОА коленного сустава. Результаты двухлетнего двойного слепого исследования подтвердили, что высокоочищенные полинуклеотиды являются агентами с длительным действием и стойкой защитной активностью в отношении компонентов хряща. Собственный опыт применения препаратов ГК, таких как Ферматрон 1% либо Флексотрон Смарт 1,6%, в сочетании с полинуклеотидным препаратом Хронотрон показывает, что полинуклеотиды природного происхождения являются ценным дополнением к ГК для облегчения боли и купирования функциональных симптомов при ОА коленного сустава. Эффективность комбинированного применения препаратов ГК с полинуклеотидами выше, чем монотерапия препаратами ГК. Комбинированная терапия полинуклеотидами и ГК в сравнении с монотерапией ГК приводит к более стойкому лечебному эффекту, сохраняющемуся в течение 2 лет после проведенного курса лечения. ▲

Литература / References

- Allen K.D., Golightly Y.M. State of the evidence. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(3):276–283. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000161.
- Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология.* 2009;47(1):11–17. DOI: 10.14412/1995-4484-2009-136.
- [Galushko E.A., Bolshakova T.Y., Vinogradova I.B. et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(1):11–17 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2009-136.
- Matthews G.L., Hunter D.J. Emerging drugs for osteoarthritis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2011;16(3):479–491. DOI: 10.1517/14728214.2011.576670.
- Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1697–1707. DOI: 10.1002/art.34453.
- Veronesi F., Giavaresi G., Maglio M. et al. Chondroprotective activity of N-acetyl phenylalanine glucosamine derivative on knee joint structure and inflammation in a murine model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(4):589–599. DOI: 10.1016/j.joca.2016.10.021.
- Liu-Bryan R., Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(1):35–44. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.162.
- Wojdasiewicz P., Poniatowski Ł.A., Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:561459. DOI: 10.1155/2014/561459.
- Mackenzie I.S., Rutherford D., MacDonald T.M. Nitric oxide and cardiovascular effects: new insights in the role of nitric oxide for the management of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10 Suppl 2(Suppl 2):S3. DOI: 10.1186/ar2464.
- 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 Rheumatol.* 2020;72(2):220–233. DOI: 10.1002/art.41142.
- Gallagher B., Tjoumakaris F.P., Harwood M.I. et al. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic

- review of treatment agents. *Am J Sports Med.* 2015;43(3):734–744. DOI: 10.1177/0363546514533777.
- Dash S.K., Palo N., Arora G. et al. Effects of preoperative walking ability and patient's surgical education on quality of life and functional outcomes after total knee arthroplasty. *Rev Bras Ortop.* 2016;52(4):435–441. DOI: 10.1016/j.rboe.2016.12.011.
- Busija L., Bridgett L., Williams S.R. et al. Osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):757–768. DOI: 10.1016/j.berh.2010.11.001.
- Migliore A., Procopio S. Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(1):31–33. DOI: 10.11138/ccmbm/2015.12.1.031.
- Edouard P., Rannou F., Coudeyre E. Animal evidence for hyaluronic acid efficacy in knee trauma injuries. Review of animal-model studies. *Phys Ther Sport.* 2013;14(2):116–123. DOI: 10.1016/j.ptsp.2013.02.001.
- Henrotin Y., Raman R., Richette P. et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):140–149. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.011.
- Shen L., Yuan T., Chen S. et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1):16. DOI: 10.1186/s13018-017-0521-3.
- Vaquero V., Plasencia M.Á., Arribas I. et al. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthroscopy.* 2013;29(10):1635–1643. DOI: 10.1016/j.arthro.2013.07.264.
- Vanelli R., Costa P., Rossi S.M., Benazzo F. Efficacy of intra-articular polynucleotides in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18(7):901–907. DOI: 10.1007/s00167-009-1039-y.
- Saggini R., Di Stefano A., Cavezza T. et al. Intra-articular treatment of osteoarthropathy knee with polynucleotides: a pilot study with medium-term follow-up. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013;27(2):543–549.
- Giarratana L.S., Marelli B.M., Crapanzano C. et al. A randomized double-blind clinical trial on the treatment of knee osteoarthritis: the efficacy of polynucleotides compared to standard hyaluronan viscosupplementation. *Knee.* 2014;21(3):661–668. DOI: 10.1016/j.knee.2014.02.010.
- Bitto A., Polito F., Irrera N. et al. Polydeoxyribonucleotide reduces cytokine production and the severity of collagen-induced arthritis by stimulation of adenosine A_{2A} receptor. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3364–3371. DOI: 10.1002/art.30538.
- Chung K.I., Kim H.K., Kim W.S., Bae T.H. The effects of polydeoxyribonucleotide on the survival of random pattern skin flaps in rats. *Arch Plast Surg.* 2013;40(3):181–186. DOI: 10.5999/aps.2013.40.3.181.
- Kim S.K., Huh C.K., Lee J.H. et al. Histologic study of bone-forming capacity on polydeoxyribonucleotide combined with demineralized dentin matrix. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2016;38(1):7. DOI: 10.1186/s40902-016-0053-5.
- Veronesi F., Dallari D., Sabbioni G. et al. Polydeoxyribonucleotides (PDRNs) From Skin to Musculoskeletal Tissue Regeneration via Adenosine A_{2A} Receptor Involvement. *J Cell Physiol.* 2017;232(9):2299–2307. DOI: 10.1002/jcp.25663.
- Gennero L., Denysenko T., Calisti G.F. et al. Protective effects of polydeoxyribonucleotides on cartilage degradation in experimental cultures. *Cell Biochem Funct.* 2013;31(3):214–227. DOI: 10.1002/cbf.2875.
- Arramon J.Y., Bergamasco P., Blasco G., Vincent P. Intra-articular sodium hyaluronate (ARTHRUM® H 2.0%) in the treatment of patients with knee osteoarthritis: A multi-centric, randomized, comparative clinical trial. *Minerva Ortopedica e Traumatologica.* 2008;59(2):69–79.
- Mun J.U., Cho H.R., Choi Y.S., Kim Y.U. Effect of multiple intra-articular injections of polynucleotides on treatment of intractable knee osteoarthritis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(49):e9127. DOI: 10.1097/MD.00000000000009127.
- Ayhan E., Kesmezacar H., Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop.* 2014;5(3):351–361. DOI: 10.5312/wjo.v5.i3.351.
- Dallari D., Sabbioni G., Del Piccolo N. et al. Efficacy of Intra-Articular Polynucleotides Associated With Hyaluronic Acid Versus Hyaluronic Acid Alone in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Randomized,

Double-Blind, Controlled Clinical Trial. Clin J Sport Med. 2020;30(1):1-7. DOI: 10.1097/JSM.0000000000000569.

31. Stagni C., Rocchi M., Mazzotta A. et al. Randomised, double-blind comparison of a fixed co-formulation of intra-articular polynucleotides and hyaluronic acid versus hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis: two-year follow-up. BMC Musculoskelet Disord. 2021;22(1):773. DOI: 10.1186/s12891-021-04648-0.

32. Guizzardi S., Uggeri J., Belletti S., Cattarini G. Hyaluronate increases polynucleotides effect on human cultured fibroblasts. Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications. 2013;3:124-128. DOI: 10.4236/jcdsa.2013.31019.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Свиницкая Ирина Сергеевна — к.м.н., старший преподаватель кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж; ORCID iD 0000-0002-1317-8276.

Волков Константин Юрьевич — старший ординатор отделения клиники кафедры факультетской терапии; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж; ORCID iD 0000-0001-8310-5323.

Контактная информация: Свиницкая Ирина Сергеевна, e-mail: sonirinadoc@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 14.03.2022.

Поступила после рецензирования 06.04.2022.

Принята в печать 29.04.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina S. Svintsitskaya — Cand. of Sci. (Med.), senior lecturer of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1317-8276.

Konstantin Yu. Volkov — Senior Resident of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8310-5323.

Contact information: Irina S. Svintsitskaya, e-mail: sonirinadoc@mail.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 14.03.2022.

Revised 06.04.2022.

Accepted 29.04.2022.

УМНОЕ СЛОЖЕНИЕ - ЭТО УМНОЖЕНИЕ!



Комплексная терапия линейной гиалуроновой кислотой и полинуклеотидами



**КУПИРУЕМ
ВОСПАЛЕНИЕ**
УСИЛИВАЕМ ДЕЙСТВИЕ
ПОЛИНУКЛЕОТИДОВ

Flexotron.ru



**КУПИРУЕМ
ВОСПАЛЕНИЕ**
ИНДУЦИРУЕМ
**РЕПАРАЦИЮ ДНК
И РЕГЕНЕРАЦИЮ
ТКАНЕЙ СУСТАВА**

vSustav.ru



**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА**

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-187-194

Осознанный подход к выбору консервативной терапии ДГПЖ

Н.А. Нашивочникова

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты наблюдательной программы, целью которой являлась оценка эффективности и переносимости экстракта плодов пальмы ползучей (Пермиксон) в комбинации с α -адреноблокатором у пациентов с симптомами нижних мочевых путей (СНМП) умеренной степени выраженности, ассоциированных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), а также собственное клиническое наблюдение. В наблюдательном исследовании приняли участие 58 мужчин в возрасте от 48 до 70 лет (средний возраст $60,1 \pm 3,4$ года). В 1-й группе ($n=30$) больным была назначена комбинированная терапия с применением α -адреноблокатора тамсулозина (0,4 мг однократно в сутки) и фитопрепарата Пермиксон (по 1 капсуле, содержащей 160 мг активного вещества, 2 р/сут), оба препарата курсом 6 мес. Во 2-й группе, контрольной ($n=28$), пациентам проводили монотерапию препаратом тамсулозин (0,4 мг однократно в сутки) также в течение 6 мес. Всем пациентам проводили комплексное урологическое обследование, включавшее оценку симптомов в баллах по шкале IPSS (The International Prostate Symptom Score); лабораторные и инструментальные исследования. Обследование пациентов проводили до и через 3 и 6 мес. после начала лечения. Переносимость терапии оценивали по частоте и выраженности локальных и/или системных нежелательных явлений. Исходно максимальная скорость мочеиспускания, объем остаточной мочи, оценка по шкале IPSS и объем предстательной железы у пациентов из обеих групп статистически значимо не различались. При межгрупповом сравнении через 6 мес. лечения средние показатели скорости потока мочи по сравнению с исходными у пациентов 1-й группы увеличились почти в 2 раза, а во 2-й группе — только на 18% ($p<0,05$). Отмечено снижение объема остаточной мочи у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно на 52,6% и 22,6% ($p<0,05$), суммы баллов по шкале IPSS уменьшились соответственно на 46,1% и 21,5% ($p<0,05$). При этом не выявлено значимой динамики в объеме предстательной железы во 2-й группе в первые 3 мес. терапии, а спустя 6 мес., наоборот, отмечен рост среднего объема предстательной железы на 8,8%. В 1-й группе за 6 мес. терапии объем предстательной железы уменьшился примерно на 20%. Переносимость исследуемого препарата была удовлетворительная, ни у одного пациента нежелательных явлений отмечено не было. Пермиксон — эффективный препарат с высоким профилем безопасности в рамках патогенетической терапии ДГПЖ, воздействующий на ряд факторов развития и прогрессирования этого заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей, микроциркуляция, *Serenoa repens*, фитотерапия, лазерная доплеровская флоуметрия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Нашивочникова Н.А. Осознанный подход к выбору консервативной терапии ДГПЖ. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(4):187–194. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-187-194.

Informed method of choice concerning conservative therapy of BPH

N.A. Nashivochnikova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

ABSTRACT

The follow-up results, as well as own case study, are presented to evaluate the efficacy and tolerability of creeping palm fruit extract (Permixon) in combination with an α -blocker in patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) of moderate severity associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). The follow-up study involved 58 male patients aged 48 to 70 years (mean age 60.1 ± 3.4 years). Group 1 ($n=30$) was assigned a combined therapy with Tamsulosin (alpha blocker) (0.4 mg once daily) and Permixon (1 capsule, 160 mg, twice daily) for 6 months. Group 2 ($n=28$) underwent monotherapy with Tamsulosin (0.4 mg once daily) also for 6 months. The observed patients underwent a comprehensive urological examination, which included an assessment of symptoms in points on IPSS (International Prostate Symptom Score); laboratory and instrumental studies. The patients were examined before and 3 and 6 months after therapy initiation. Therapy tolerability was assessed by the frequency and severity of local and/or systemic adverse events. Initially, the maximum urinary flow rate, residual urine volume, IPSS and prostate volume in patients from both groups did not differ statistically significantly. In the intergroup comparison, by 6 months of treatment (versus the treatment initiation), the average urinary flow rates in group 1 increased almost twice, and in group 2 only by 18% ($p<0.05$). There was a decrease in the residual urine volume in patients of groups 1 and 2, respectively, by 52.6 and 22.6% ($p<0.05$). The sum of the IPSS decreased by 46.1 and 21.5%, respectively ($p<0.05$). At the same time, no significant tendency in the volume of the prostate gland in group 2 were revealed in the first 3 months of therapy. However, after 6 months there was an increase in the average prostate volume by 8.8%. In group 1, prostate volume decreased by almost 20% over 6 months of therapy. The tolerability of the studied drug was satisfactory; no adverse events were noted in any patient. Permixon is an effective drug with a high safety profile within the pathogenetic therapy of BPH, affecting a number of factors concerning the development and progression of this disease.

KEYWORDS: benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, microcirculation, *Serenoa repens*, phytotherapy, Laser Doppler flowmetry.

FOR CITATION: Nashivochnikova N.A. Informed method of choice concerning conservative therapy of BPH. Russian Medical Inquiry. 2022;6(4):187–194 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-187-194.

ВВЕДЕНИЕ

Новые знания об особенностях функции и сложной рецепторной базе нижних мочевыводящих путей изменили подходы к вопросам наблюдения и лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [1]. Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) разнообразны и характерны не только для ДГПЖ. Основу клинических проявлений ДГПЖ составляет сочетание ирритативной, обструктивной и постмикционной симптоматики, выраженность которой зависит от ряда патогенетических факторов [2].

Патогенетически СНМП, ассоциированные с ДГПЖ, могут быть связаны с процессами физиологического старения, гипертрофией детрузора и воспалением, изменениями непосредственно самого уретеля нижних мочевых отделов [3–5]. У большинства пожилых мужчин одновременно с формированием ДГПЖ наблюдаются нарушение кровообращения и гипоксия детрузора в условиях повышенного уретрального сопротивления (энергетическая гипоксия) [6–12].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДГПЖ

Лечение СНМП, ассоциированных с ДГПЖ, зависит от тяжести заболевания. Пациенту с легкой и умеренной степенью тяжести течения заболевания рекомендуется, как правило, консервативное лечение, при выраженной клинике и преобладании обструктивной симптоматики может быть показано оперативное лечение. При этом медикаментозная терапия имеет самое широкое применение: если около 30 лет назад по статистике оперировали до 50% пациентов с диагнозом ДГПЖ, то в настоящее время количество оперированных пациентов не превышает 25–30% [13].

Учитывая сложные патогенетические механизмы возникновения и развития ДГПЖ, медикаментозная терапия должна обладать антипролиферативным, противовоспалительным, антиандрогенным действием, а также способностью улучшать микроциркуляцию тканей предстательной железы.

Основные современные группы препаратов для лечения СНМП: ингибиторы 5 α -редуктазы, α -адреноблокаторы, М-холиноблокаторы, агонисты β_3 -адренорецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, препараты из растительного сырья и аналоги вазопрессина [14]. Зачастую α -адреноблокаторы являются 1-й линией лекарственной терапии у мужчин из-за быстрого начала действия, направленного непосредственно как на симптомы фазы опорожнения (динамический компонент), так и на симптомы фазы накопления, а также благодаря высокой эффективности, в том числе при больших объемах простаты. Современные α -адреноблокаторы имеют большую доказательную базу эффективности и благоприятный профиль безопасности. Однако следует помнить, что лечение носит симптоматический характер, при этом возможно развитие побочных эффектов. У пациентов может наступить эякуляторная дисфункция за счет ретроградного заброса спермы. Прием α -адреноблокаторов может потребовать титрования дозы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [15].

Ингибиторы 5 α -редуктазы часто применяются в лечении ДГПЖ у мужчин с объемом предстательной железы более 40 см³. За счет выраженного антипролиферативного

действия эти препараты способствуют уменьшению размеров предстательной железы на 18–20% и более, длительно сохраняют эффективность (исследования длительностью до 6 лет), хорошо комбинируются с другими препаратами, в большинстве случаев отсутствуют лекарственные взаимодействия. Обладают влиянием на прогрессирование заболевания: снижают частоту развития острой задержки мочи и оперативных вмешательств при длительном приеме. Однако для ингибиторов 5 α -редуктазы характерно медленное начало действия (3–6 мес.), влияние только на симптомы обструкции и отсутствие такого влияния непосредственно на детрузор. При приеме данных препаратов следует помнить о возможном снижении уровня простатического специфического антигена (ПСА) примерно на 50%. Кроме того, побочные эффекты ингибиторов 5 α -редуктазы связаны с сексуальной функцией (расстройство эякуляции, эректильная дисфункция, гинекомастия) [16].

При выраженных СНМП у мужчин на фоне ДГПЖ возможно применение М-холинолитиков. Однако основным условием применения данной группы препаратов у пациентов с ДГПЖ является отсутствие инфравезикальной обструкции из-за возрастающего риска развития острой задержки мочи [17, 18].

Согласно Российским клиническим рекомендациям 2020 г. в России широко применяются препараты из растительного сырья, в том числе на основе плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens*), активными составляющими которого служат жирные кислоты [1, 14, 19, 20]. Множество исследований *in vitro* показали, что данные фитопрепараты обладают противовоспалительным, антиандрогенным и антипролиферативным свойствами. Согласно Российским клиническим рекомендациям назначать препараты из растительного сырья следует пациентам с СНМП преимущественно легкой степени и при условии обязательного контроля эффективности лечения через 6 мес. [14]. В последнее время получила широкое распространение комбинированная терапия, совмещающая, например, α -адреноблокаторы и ингибиторы 5 α -редуктазы, М-холиноблокаторы и α -адреноблокаторы. Могут использоваться и другие комбинации [21–24].

Все более широкое распространение получает применение комбинаций «традиционных» (конвенциональных) лекарственных средств с фитопрепаратами. Вероятно, это обусловлено небольшим количеством или отсутствием побочных эффектов фитопрепаратов в отличие от других лекарственных средств [25–27].

В исследовании PERSAT [28] была продемонстрирована значительная эффективность препаратов из растительного сырья (в основном за счет препарата на основе экстракта плодов пальмы ползучей), рекомендованных Французским национальным советом по здравоохранению, а также Французской ассоциацией урологов, в отношении СНМП, ассоциированных с ДГПЖ, в условиях реальной клинической практики. Одновременно с уменьшением частоты симптомов со стороны мочевыделительной системы пациенты, принявшие участие в данном исследовании, сообщают об улучшении субъективного восприятия своих симптомов. Эти благоприятные клинические эффекты сравнимы с результатами использования α -адреноблокаторов.

В 2021 г. Европейской ассоциацией урологов гексановый экстракт *Serenoa repens* включен в клинические рекомендации как средство, повышающее скорость

потока мочи, рекомендованное пациентам, желающим сохранить половую функцию, что улучшает качество жизни пациентов с СНМП [1]. Эти же позиции сохранились в обновленных рекомендациях Европейского общества урологов 2022 г. Единственным гексановым экстрактом плодов *Serenoa repens* является Пермиксон (Permixon; Pierre Fabre Medicament, France). Множество исследований показали, что экстракт *Serenoa repens* ингибирует активность 5 α -редуктазы, тормозя трансформацию тестостерона в его активный метаболит — дигидротестостерон. Кроме того, отмечается снижение пролиферации простатического эпителия, индуцированного факторами роста. Подавление синтеза простагландинов обуславливает противовоспалительное действие экстрактов; способность влиять на микроциркуляторное русло объясняет механизм положительного воздействия на сосудистую фазу воспаления, проницаемость капилляров, сосудистый стаз. Таким образом, данный препарат может быть использован на старте терапии, наряду с α -адреноблокаторами, при умеренной степени выраженности СНМП, ассоциированных с ДГПЖ [29–34].

В связи с включением в российские и европейские рекомендации растительного экстракта *Serenoa repens* на базе урологической клиники ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко было проведено наблюдение клинической эффективности и переносимости препарата Пермиксон в комбинации с α -адреноблокатором у пациентов с СНМП умеренной степени выраженности, ассоциированными с ДГПЖ.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПЕРМИКСОН

В наблюдательной программе приняли участие 58 мужчин в возрасте от 48 до 70 лет (средний возраст 60,1 \pm 3,4 года) с СНМП на фоне ДГПЖ. Все пациенты предъявляли жалобы на дизурические явления, в том числе ноктурию (2–6 мочеиспусканий за ночь).

Критерии включения: возраст \geq 40 лет, наличие жалоб на расстройство мочеиспускания, более 8 баллов по шкале IPSS (The International Prostate Symptom Score), уровень ПСА в сыворотке не более 3,0–3,5 нг/мл, объем простаты при трансректальном ультразвуковом исследовании (ТрУЗИ) более 40 см³, максимальная объемная скорость мочеиспускания (Q_{max}) 7–15 мл/с при объеме мочеиспускания не менее 150 мл, объем остаточной мочи не более 100 мл, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: обострение инфекций мочевыводящих путей, нарушение функции почек, нейрогенный характер нарушений мочеиспускания, злокачественные новообразования мочевыводящих путей и предстательной железы, наличие показаний к оперативному лечению ДГПЖ.

Все пациенты были распределены в 2 группы. Первую группу составили 30 пациентов в возрасте от 49 до 70 лет (средний возраст 61,1 \pm 2,3 года), 12 пациентов из 1-й группы имели сопутствующую патологию в стадии компенсации (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа), в связи с чем пациенты принимали ранее рекомендованные соответствующими специалистами препараты. В 1-й группе больным была назначена комбинированная терапия с применением α -адреноблокатора тамсулозина (0,4 мг однократно в сутки) и фитопрепарата Пермиксон

(по 1 капсуле, содержащей 160 мг активного вещества, 2 р/сут), оба препарата курсом 6 мес.

Вторую группу составили 28 пациентов в возрасте от 48 до 68 лет (средний возраст 59,9 \pm 2,7 года), из них 10 пациентов имели сопутствующую патологию в стадии компенсации (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца), получали соответствующее постоянное лечение. Все пациенты данной группы получали монотерапию препаратом тамсулозин (0,4 мг однократно в сутки) также в течение 6 мес.

Всем пациентам проводили: комплексное урологическое обследование, включавшее оценку симптомов в баллах по шкале IPSS; лабораторные исследования (биохимический анализ крови, анализ крови на ПСА, общий анализ мочи); инструментальные исследования (урофлоуметрию, ТрУЗИ предстательной железы и УЗИ мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, УЗИ почек).

Ультразвуковое исследование проводили с использованием современной ультразвуковой системы премиум-класса Philips EPIQ 5. Аппарат УЗИ Philips EPIQ 5 работает с 19 датчиками различного назначения: конвексными, линейными, секторными, чреспищеводными, объемными — все они поддерживают дуплексные и триплексные режимы.

Эндоскопическое исследование проводилось прежде всего с целью исключения органического поражения уретры или мочевого пузыря.

Для исследования системы микроциркуляции предстательной железы у мужчин с ДГПЖ был применен метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), который позволяет выделить преобладание того или иного активного фактора контроля системы микроциркуляции. С этой целью был использован лазерный анализатор микроциркуляции крови ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия), состоящий из двух излучателей для зондирования ткани в видимой красной области спектра излучения и в инфракрасной области, фотоприемного устройства и световодных зондов-датчиков, сконструированных для работы в жидкой среде. В качестве излучателя используется гелий-неоновый лазер типа ЛГН-207Б или ЛГН-208Б с длиной волны 0,63 мкм. Мощность лазерного излучения на входе светового кабеля составляет не менее 0,5 мВт.

Обследование пациентов проводили до лечения и через 3 и 6 мес. после начала лечения. Переносимость терапии оценивали по частоте и выраженности локальных и/или системных нежелательных явлений.

Обработка полученных данных проводилась методом статистического анализа на основе проверки нормальности распределения количественных признаков с помощью оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса выборки и критерия Пирсона χ^2 ; проверка равенства дисперсий с помощью критериев Фишера и Кохрена. Величина p определялась с точностью до 3-го знака после запятой, для обработки полученных данных использовалась компьютерная программа Statistica 6.0. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p \leq 0,05$).

Всем пациентам проводилось лечение с использованием тамсулозина, что сопровождалось улучшением основных клинических показателей течения заболевания. Исходно обе группы пациентов по основным показателям были однородны. Максимальная скорость мочеиспускания, объем остаточной мочи, оценка по шкале IPSS и объем предстательной железы у пациентов из обеих групп статистически значимо не различались. При ме-

жгрупповом сравнении более выраженная положительная динамика уже через 3 мес. от начала лечения отмечена у пациентов 1-й группы (табл. 1).

При межгрупповом сравнении через 6 мес. лечения средние показатели скорости потока мочи по сравнению с исходными у пациентов 1-й группы увеличились почти в 2 раза, а во 2-й группе — только на 18% ($p<0,05$). Отмечено снижение объема остаточной мочи у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно на 52,6% и 22,6% ($p<0,05$), суммы баллов по шкале IPSS уменьшились соответственно на 46,1% и 21,5% ($p<0,05$). При этом не выявлено значимой динамики в объеме предстательной железы во 2-й группе в первые 3 мес. терапии, а спустя 6 мес., наоборот, отмечен рост среднего объема предстательной железы на 8,8%. В 1-й группе с комбинированной терапией, напротив, отмечена положительная динамика в объеме предстательной железы за 6 мес. терапии объем уменьшился примерно на 20%.

Ведущей причиной ДГПЖ является усиление метаболизма тестостерона в его активный метаболит дигидро-

тестостерон, что влечет за собой пролиферацию клеток соединительной ткани предстательной железы. Ряд гормональных процессов — ароматизация тестостерона и андростендиола — способствуют увеличению синтеза эстрогенов в мужском организме, последние и приводят к усилению пролиферации фибробластов и нарушению метаболических процессов в предстательной железе [35]. Наличие воспалительного процесса регистрируется фактически в 80–100% случаев гистологического анализа тканей простаты [36]. Таким образом, антиандрогенные, противовоспалительные, антипролиферативные свойства препарата Пермиксон обуславливают применение его у пациентов с СНМП на фоне ДГПЖ [37].

В ходе исследования мы проводили оценку микроциркуляции предстательной железы методом ЛДФ. При этом микроциркуляцию исследовали в слизистой оболочке шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры у 33 из 58 пациентов, принявших участие в исследовании (15 пациентов из 1-й группы и 18 пациентов из 2-й группы). При ЛДФ шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры у паци-

Таблица 1. Основные клинические показатели пациентов с ДГПЖ до и после лечения, $M\pm\sigma$

Table 1. The main clinical indicators of patients with BPH before and after treatment, $M\pm\sigma$

Параметр Parameter	Нормальный показатель Normal range	1-я группа / Group 1 (n=30)			2-я группа / Group 2 (n=28)		
		до начала лечения before treatment	через 3 мес. от начала лечения 3 months after treatment initiation	через 6 мес. от начала лечения 6 months after treatment initiation	до начала лечения before treatment	через 3 мес. от начала лечения 3 months after treatment initiation	через 6 мес. от начала лечения 6 months after treatment initiation
Q_{max} мл/с / Q_{max} mL/s	≥ 15	7,9 \pm 1,6	13,1 \pm 0,9*	15,5 \pm 0,3*†	8,3 \pm 0,7	12,8 \pm 0,3*	9,8 \pm 0,8*
Объем остаточной мочи, мл / Residual urine volume, mL	≤ 50	76,2 \pm 15,5	42,8 \pm 4,3*	36,1 \pm 8,3*†	80,2 \pm 9,2	58,2 \pm 9,2*	62,1 \pm 3,3*
IPSS, баллов IPSS, points	0	16,9 \pm 1,2	11,1 \pm 0,2*	9,1 \pm 0,9*†	17,2 \pm 1,1	10,5 \pm 0,4*	13,5 \pm 1,3*
Объем предстательной железы, см ³ Prostate volume, cm ³	<30	53,8 \pm 10,1	46,2 \pm 9,7*	42,8 \pm 11,1*†	56,7 \pm 12,2	54,2 \pm 8,6	62,2 \pm 7,2*

Примечание. * — $p<0,05$ по сравнению с показателем до лечения; † — $p<0,05$ по сравнению с показателем у пациентов 2-й группы.

Note. * — $p<0.05$ versus the indicator before treatment; † — $p<0.05$ versus the indicator in group 2.

Таблица 2. Динамика показателей микроциркуляции шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры пациентов с ДГПЖ, $M\pm\sigma$

Table 2. Tendency of microcirculation parameters concerning bladder neck and prostatic urethra of patients with BPH, $M\pm\sigma$

Параметр Parameter	Нормальный показатель Normal range	1-я группа / Group 1 (n=15)			2-я группа / Group 2 (n=18)		
		до начала лечения before treatment	через 3 мес. от начала лечения 3 months after treatment initiation	через 6 мес. от начала лечения 6 months after treatment initiation	до начала лечения before treatment	через 3 мес. от начала лечения 3 months after treatment initiation	через 6 мес. от начала лечения 6 months after treatment initiation
M , пф. ед. / M (PU)	28,9 \pm 0,6	18,6 \pm 0,3*	22,6 \pm 0,6*†	25,5 \pm 0,7*†	21,2 \pm 0,3	20,5 \pm 0,2	21,6 \pm 1,3
σ , пф. ед. / σ (PU)	11,1 \pm 0,9	1,5 \pm 0,8*	3,2 \pm 0,4*†	5,2 \pm 0,3*†	1,3 \pm 0,6	1,8 \pm 0,3	1,6 \pm 0,2
K_v , %	38,4 \pm 0,9	9,1 \pm 0,5*	12,5 \pm 1,8*†	19,1 \pm 2,5*†	8,06 \pm 0,4	9,2 \pm 1,2	9,06 \pm 0,3
SO_2 , %	49,5 \pm 1,9	33,5 \pm 1,4*	38,7 \pm 0,9*†	40,5 \pm 1,6*†	10,2 \pm 0,8	15,5 \pm 0,5*	26,5 \pm 0,4*

Примечание. M — средняя перфузия в микроциркуляторном русле; δ — переменная составляющая перфузии; пф. ед. — перфузионные единицы;

K_v — коэффициент вариации; SO_2 — сатурация кислорода; * — различие показателей до и после лечения статистически значимо ($p<0,05$); † — различие показателей при межгрупповом сравнении статистически значимо ($p<0,05$).

Note. M — average perfusion in the microcirculation; δ — variable component of perfusion; PU — perfusion units; K_v — coefficient of variation; SO_2 — oxygen saturation; * — the difference in indicators before and after treatment is statistically significant ($p<0.05$); † — the difference in indicators during intergroup comparison is statistically significant ($p<0.05$).

ентов обеих групп получены данные, указывающие на достоверное снижение капиллярного кровотока в тканях на фоне ДГПЖ до лечения, отмечено падение перфузии тканей в простатическом отделе, а также сатурации кислорода. Анализ ЛДФ-грамм показал преобладание влияния симпатической нервной системы, чем объясняется спазм сосудов микроциркуляторного русла в предстательной железе и снижение амплитуд осцилляций кровотока в нейрогенном диапазоне (0,02–0,052 Гц). Миогенный компонент сосудистого тонуса микроциркуляторного русла шейки мочевого пузыря, обусловленный состоянием гладкомышечных структур сосудов, остается неизменным (диапазон 0,07–0,15 Гц). Преобладание действия симпатической нервной системы, которое обуславливает сосудистую вазоконстрикцию, влечет за собой резкое снижение насыщенности кислородом тканей предстательной железы. Таким образом, выявленные расстройства гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла, а также венозный застой создают условия для дальнейшей патологической пролиферации тканей предстательной железы [38].

Межгрупповая сравнительная характеристика нарушений микроциркуляции в шейке мочевого пузыря и простатическом отделе уретры при ДГПЖ указывает на статистически значимое сохранение микроциркуляторных нарушений у пациентов 2-й группы на фоне монотерапии α -адреноблокатором как после 3 мес., так и после 6 мес. терапии, по сравнению с показателями у пациентов 1-й группы, где в комплексной терапии использовался фитопрепарат Пермиксон, обладающий положительным влиянием на микроциркуляцию (табл. 2). В то же время и у больных 2-й группы отмечена положительная динамика в характере кровоснабжения шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры по сравнению с исходными данными — видимо, за счет того, что блокада α_1 -адренорецепторов приводит к расслаблению детрузора в фазу наполнения и способствует частичному устранению ишемии ткани предстательной железы.

Таким образом, статистически значимая динамика показателей ЛДФ у пациентов 1-й группы по сравнению с исходными данными и результатами у пациентов 2-й группы свидетельствует о противовоспалительном механизме действия фитопрепарата Пермиксон, его положительном воздействии на микроциркуляцию тканей предстательной железы и шейки мочевого пузыря.

В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют о клинической эффективности как монотерапии тамсулозином, так и комбинации тамсулозина и Пермиксона. При этом комбинированная терапия привела к более выраженной положительной динамике клинических проявлений ДГПЖ. У одного пациента 2-й группы отмечено небольшое снижение артериального давления на фоне монотерапии тамсулозином, что потребовало коррекции сопутствующей гипотензивной терапии, α -адреноблокатор пациент продолжил принимать. У двух пациентов 2-й группы отмечена ретроградная эякуляция, что также не потребовало отмены препарата. Переносимость исследуемого препарата была удовлетворительной, ни у одного пациента 1-й группы нежелательных явлений не отмечено.

Исследуемый препарат в сочетании с α -адреноблокатором оказывал положительный эффект за счет комплексного воздействия не только на клинические проявления СНМП при ДГПЖ, но и на параметры микроциркуляции в тканях простаты [39–42]. Приведем собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

На прием к урологу обратился мужчина, 51 год, с жалобами на учащенное мочеиспускание, незначительное ослабление струи мочи, ночные мочеиспускания до 3–4 раз. Считает себя больным в течение 3 лет, когда появились первые симптомы заболевания. На *Визите 1* при пальцевом ректальном исследовании: железа значительно увеличена в размерах, однородная, безболезненная, эластической консистенции, междолевая борозда сглажена. По результатам имеющихся у пациента на момент визита в клинику лабораторных исследований: общий анализ мочи без воспалительных изменений, плотность мочи 1025 г/л, pH 6,5. Для оценки выраженности СНМП проведено анкетирование пациента: показатель по шкале IPSS равен 19 баллам. Пациенту были рекомендованы дополнительные исследования:

1. ПСА крови по фракциям с определением показателя свободного ПСА через 7 дней после первичного осмотра.
2. Биохимический анализ крови для оценки функции почек.
3. УЗИ предстательной железы и мочевого пузыря, а также УЗИ почек для исключения гидронефроза.
4. Ведение дневника мочеиспускания для определения суточного и ночного диуреза.

Визит 2 проведен через 9 дней. Данные лабораторных исследований: ПСА 1,9 нг/мл, соотношение свободного ПСА к общему 24%.

Биохимический анализ крови: креатинин 84 мкмоль/л, мочевиная кислота 315 мкмоль/л, мочевиная 4,9 ммоль/л.

Инструментальная диагностика: ТрУЗИ предстательной железы и мочевого пузыря: объем железы 64 см³, стенки мочевого пузыря ровные, без патологических изменений; объем остаточной мочи 30 мл; гидронефроз по результатам УЗИ почек не выявлен, камни в чашечно-лоханочной системе не определяются.

Урофлоуметрия: максимальная скорость мочеиспускания 13,8 мл/с. Данные дневника мочеиспускания: 9–10 мочеиспусканий, выпитое соответствует выделенному.

На основании анамнеза, осмотра пациента, данных инструментальной и лабораторной диагностики был установлен диагноз «N40 Гиперплазия предстательной железы». Учитывая отсутствие показаний к оперативному лечению, увеличенный объем предстательной железы по результатам ТрУЗИ, отсутствие выраженной обструктивной симптоматики, принято решение проводить консервативное лечение. Так как пациент сексуально активен, для исключения побочных эффектов, в том числе ретроградной эякуляции, назначен препарат на растительной основе Пермиксон по схеме: по 1 капсуле, содержащей 160 мг активного вещества, 2 р/сут, курсом 6 мес. [43]. Учитывая выраженность СНМП на фоне гиперплазированной предстательной железы, также рекомендован α -адреноблокатор алфузозин (10 мг однократно в сутки) курсом 3 мес. Выбор в пользу алфузозина сделан в связи с желанием пациента сохранить эякуляторную функцию, а для данной группы α -адреноблокаторов ретроградная эякуляция не характерна. Повторный визит к урологу для сбора анамнеза, выявления нежелательных явлений был рекомендован через 3 мес.

Визит 3. Неблагоприятного действия препаратов не зарегистрировано. Пациент отметил уменьшение ирритативной симптоматики, показатель по шкале IPSS по результатам заполнения анкеты уменьшился до 12 баллов.

Принято решение о прекращении приема алфузозина, прием фитопрепарата Пермиксон пациент продолжил в прежней дозе. Следующий визит назначен через 6 мес. от начала лечения для комплексного обследования.

Визит 4. По шкале IPSS наблюдается снижение показателя до 7 баллов. УЗИ: объем предстательной железы 42 см³, остаточная моча 0 мл. Максимальная скорость потока мочи увеличилась до 17,1 мл/с. Пациент удовлетворен проводимой терапией, отмечает улучшение сексуальной функции. Назначен следующий визит к урологу через 6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи со сложностью патогенеза ДГПЖ в арсенале уролога имеется множество препаратов, направленных на купирование СНМП, ассоциированных с гиперплазией предстательной железы. Наступила эра успешного комбинирования в терапии ДГПЖ α -адреноблокаторов, ингибиторов 5 α -редуктазы, М-холинолитиков и ряда других препаратов, в том числе растительных экстрактов. Расстройство микроциркуляции и тканевая энергетическая гипоксия органов малого таза являются важными факторами патогенеза ДГПЖ, а улучшение кровотока в тканях предстательной железы в ходе терапии можно считать патогенетически обоснованным у данной категории пациентов. Поэтому препараты, используемые для консервативной терапии ДГПЖ, должны обладать не только антипролиферативным и антиандрогенным, но и противовоспалительным действием, способностью улучшать состояние микроциркуляции в тканях предстательной железы. Согласно данным проведенного исследования, а также множества ранее проведенных исследований Пермиксон является эффективным препаратом с высоким профилем безопасности в рамках патогенетической терапии ДГПЖ, воздействующим на ряд факторов развития и прогрессирования этого заболевания. Он обладает антиандрогенным, противовоспалительным и антипролиферативным действием. Важно отметить, что за 40 лет применения препарата Пермиксон не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов, требующих его отмены. Основываясь на данных об эффективности и безопасности препарата Пермиксон, его широко применяют у пациентов с СНМП умеренной степени выраженности на фоне ДГПЖ. ▲

Литература

- Gravas S., Cornu J.N., Gacci M. et al. Management of Non-neurogenic Male LUTS. Guideline of European Association of Urology, 2021. (Электронный ресурс.) URL: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts> (дата обращения: 12.02.2022).
- Корнеев И.А., Алексеева Т.А., Аль-Шукри С.Х., Пушкарь Д.Ю. Симптомы нижних мочевых путей у мужчин Северо-Западного региона Российской Федерации: анализ результатов популяционного исследования. Урологические ведомости. 2016;6(1):5–9. DOI: 10.17816/uroved615-9.
- Ершов Е.В. Оценка кровообращения в предстательной железе у больных хроническим простатитом. Нефрология. 2007;11(1):103–107.
- Васильев А.Ю., Громов А.И. Цветовое доплеровское картирование с использованием энергетического доплера в оценке патологии предстательной железы. Военно-медицинский журнал. 1997;318(4):33–37.
- Еселевский Ю.М. Реография органов мочеполовой системы. М.: Медпресс-Информ; 2004.
- Вишневский Е.Л. Клиническое значение функциональных методов исследования в диагностике инфравезикальной обструкции у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1973.
- Лоран О.Б., Вишневский Е.Л., Вишневский А.Е. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты α -адреноблокаторами. М., 1998.
- Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. М.: Медицина; 1998.

- Рябинский В.С., Чеченин М.Г. Место трансуретральной электро-резекции в оперативном лечении больных аденомой предстательной железы. В кн.: материалы 8-го Всероссийского съезда урологов. Свердловск, 1988:283–284.
- Тиктинский О.Л. Хирургическое лечение аденомы предстательной железы и послеоперационных осложнений. В кн.: материалы 8-го Всероссийского съезда урологов. Свердловск, 1988:229–236.
- Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. СПб.: Медис Пресс; 1999.
- Аляев Ю.Г., Винаров А.З. Альфа-адреноблокаторы в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы: настоящее и перспективы. Урология. 2000;1:2–10.
- Раснер П.И., Пушкарь Д.Ю. Лечение симптомов нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: современные международные стандарты. РМЖ. 2016. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.rmj.ru/articles/urologiya/lechenie-simptomov-nizhnikh-mochevykh-putej-u-patsientov-s-dobrokachestvennoy-giperplaziey-predstate/> (дата обращения: 12.02.2022).
- Российские клинические рекомендации. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. 2020.
- Сивков А.В. Диагностика и лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Consilium Medicum. 2003;5(1):9–18.
- Велиев Е.И., Охрид В.Е. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы в современной урологической практике. Эффективная фармакотерапия. 2011;4:10–17.
- Abrams P., Kaplan S., De Koning Gans H.J., Millard R. Safety and tolerability of tadalafil for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. J Urol. 2006;175(3 Pt 1):999–1004; discussion 1004. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00483-0.
- Herschorn S., Jones J.S., Oelke M. et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. Urology. 2010;75(5):1149–1155. DOI: 10.1016/j.urology.2009.09.007.
- 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 randomised controlled trials and observational studies. BJU Int. 2018;122(6):1049–1065. DOI: 10.1111/bju.14362.
- American Urological Association guidelines. 2020.
- Касян Г.Р., Коновалов И.В. Современные возможности комбинированной терапии симптомов нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин. Исследования и практика в медицине. 2016;3(2):37–44. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-5.
- Zitoun O.A., Farhat A.M., Mohamed M.A. et al. Management of benign prostatic hyperplasia (BPH) by combinatorial approach using alpha1-adrenergic antagonists and 5-alpha-reductase inhibitors. Eur J Pharmacol. 2020;883:173301. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173301.
- Van Asseldonk B., Barkin J., Elterman D.S. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review. Can J Urol. 2015;22 Suppl 1:7–17. PMID: 26497339.
- Allkanjari O., Vitalone A. What do we know about phytotherapy of benign prostatic hyperplasia? Life Sci. 2015;126:42–56. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.01.023.
- Кривобородов Г.Г., Тур Е.И. Применение фитотерапии у больных доброкачественной гиперплазией простаты и хроническим простатитом. Медицинский Совет. 2014;19:62–63. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-19-62-63.
- Ullah R., Wazir J., Hossain M.A. et al. A glimpse into the efficacy of alternative therapies in the management of benign prostatic hyperplasia. Wien Klin Wochenschr. 2021;133(3–4):153–162. DOI: 10.1007/s00508-020-01692-z.
- De la Taille A., Chalret du Rieu Q., Bardin L. Alpha-bloquants ou Permixon® pendant 6 mois: résultats d'une sous-population de l'étude PERSAT. Progrès Urologie. 2021;31(13):773. DOI: 10.1016/j.puro.2021.08.044.
- Habib F.K., Ross M., Ho C.K. et al. *Serenoa repens* (Permixon) inhibits the 5 alpha-reductase activity of human prostate cancer cell lines without interfering with PSA expression. Int J Cancer. 2005;114(2):190–194. DOI: 10.1002/ijc.20701.
- Raynard J.P., Cousse H., Martin P.M. Inhibition of type 1 and type 2 5 alpha-reductase activity by free fatty acids, active ingredients of Permixon®. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002;82(2–3):233–239. DOI: 10.1016/s0960-0760(02)00187-5.
- Scaglione F., Luchini 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.

32. Rhodes L., Primka R.L., Berman C. et al. Comparison of finasteride (Proscar), a 5 alpha reductase inhibitor, and various commercial plant extracts in in vitro and in vivo 5 alpha reductase inhibition. *Prostate*. 1993;22(1):43–51. DOI: 10.1002/pros.2990220107.
33. 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(5):569–574. PMID: 22774395.
34. Koch E. Pharmakologie und Wirkmechanismen von Extrakten aus Sabalfructus (*Sabal fructus*), Brenneelwurz (Urticae radix und Kurbissamen (*Cucurbitae peponis semen*) bei der Behandlung der benignen Prostatatyperplasie. In: Loew D., Rietbrock N., eds. *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Darmstadt: Steinkopff; 1995:57–59 (in German). DOI: 10.1007/978-3-642-85434-7_5.
35. Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Простагут-форте в терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы: патогенетический подход? *Урологические ведомости*. 2012;2(3):18–23.
36. Абоян И.А., Толмачев А.Н., Лемешко С.И. Морфологическая характеристика ткани гиперплазированной предстательной железы при хроническом простатите. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2020;13(4):82–88. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-4-82-88.
37. De la Taille A. Therapeutic Approach: The Importance of Controlling Prostatic Inflammation. *European Urology Supplements*. 2013;12(5):116–122. DOI: 10.1016/j.eursup.2013.08.003.
38. Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Ключай В.В. Состояние микроциркуляции шейки мочевого пузыря у больных ДППЖ. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011;2:267–271.
39. 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(4):231–240; discussion 241–242. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0045(199610)29:4<231::AID-PROS4>3.0.CO;2-E.
40. 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 506–507. PMID: 12074791.
41. Glemain P., Coulanges C., Billebaud T. et al. Tamsulosin with or without *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia: the OCOS trial. *Prog Urol*. 2002;12(3):395–403; discussion 404. PMID: 12189745.
42. 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(2):187–193. DOI: 10.1159/000366521.
43. Инструкция по медицинскому применению препарата Пермиксон ЛП №(000340)-(PT-RU)-300821.
13. Rasner P.I., Pushkar' D.Yu. Management of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia: current international standards. *RMJ*. 2016. (Electronic resource.) URL: <https://www.rmj.ru/articles/urologiya/lechenie-simptomov-nizhnikh-mochevykh-putey-u-patsientov-s-dobrokachestvennoy-giperplaziy-predstate/> (access date: 12.02.2022) (in Russ.).
14. Russian clinical guidelines. Benign prostatic hyperplasia. 2020 (in Russ.).
15. Sivkov A.V. Diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Consilium Medicum*. 2003;5(1):9–18 (in Russ.).
16. Veliyev Ye.I., Okhrists V.Ye. 5-alpha-reductase inhibitors in modern urological practice. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;4:10–17 (in Russ.).
17. Abrams P., Kaplan S., De Koning Gans H.J., Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2006;175(3 Pt 1):999–1004; discussion 1004. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00483-0.
18. Herschorn S., Jones J.S., Oelke M. et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology*. 2010;75(5):1149–1155. DOI: 10.1016/j.urology.2009.09.007.
19. 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.
20. 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 randomised controlled trials and observational studies. *BJU Int*. 2018;122(6):1049–1065. DOI: 10.1111/bju.14362.
21. American Urological Association guidelines. 2020.
22. Kasyan G.R., Konovalov I.V. Current opportunities for combination treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in men. *Issled. prakt. Med*. 2016;3(2):37–44 (in Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-5.
23. Zitoun O.A., Farhat A.M., Mohamed M.A. et al. Management of benign prostate hyperplasia (BPH) by combinatorial approach using alpha1-adrenergic antagonists and 5-alpha-reductase inhibitors. *Eur J Pharmacol*. 2020;883:173301. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173301.
24. Van Asseldonk B., Barkin J., Elterman D.S. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review. *Can J Urol*. 2015;22 Suppl 1:7–17. PMID: 26497339.
25. Alkanjari O., Vitalone A. What do we know about phytotherapy of benign prostatic hyperplasia? *Life Sci*. 2015;126:42–56. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.01.023.
26. Krivoborodov G., Tur E. Herbal therapy for patients with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis. *Medical Council*. 2014;19:62–63 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2014-19-62-63.
27. Ullah R., Wazir J., Hossain M.A. et al. A glimpse into the efficacy of alternative therapies in the management of benign prostatic hyperplasia. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(3–4):153–162. DOI: 10.1007/s00508-020-01692-z.
28. De la Taille A., Chalret du Rieu Q., Bardin L. Alpha-blockers on Permixon® pendant 6 mois: résultats d'une sous-population de l'étude PERSAT. *Progrès en Urologie*. 2021;31(13):773. DOI: 10.1016/j.purol.2021.08.044.
29. Habib F.K., Ross M., Ho C.K. et al. *Serenoa repens* (Permixon) inhibits the 5 alpha-reductase activity of human prostate cancer cell lines without interfering with PSA expression. *Int J Cancer*. 2005;114(2):190–194. DOI: 10.1002/ijc.20701.
30. Raynard J.P., Cousse H., Martin P.M. Inhibition of type I and type 2 5 alpha-reductase activity by free fatty acids, active ingredients of Permixon®. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002;82(2–3):233–239. DOI: 10.1016/S0960-0760(02)00187-5.
31. Scaglione F., Luchini 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.
32. Rhodes L., Primka R.L., Berman C. et al. Comparison of finasteride (Proscar), a 5 alpha reductase inhibitor, and various commercial plant extracts in in vitro and in vivo 5 alpha reductase inhibition. *Prostate*. 1993;22(1):43–51. DOI: 10.1002/pros.2990220107.
33. 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(5):569–574. PMID: 22774395.
34. Koch E. Pharmakologie und Wirkmechanismen von Extrakten aus Sabalfructus (*Sabal fructus*), Brenneelwurz (Urticae radix und Kurbissamen (*Cucurbitae peponis semen*) bei der Behandlung der benignen Prostatatyperplasie. In: Loew D., Rietbrock N., eds. *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Darmstadt: Steinkopff; 1995:57–59 (in German). DOI: 10.1007/978-3-642-85434-7_5.
35. Kuzmin I.V., Al-Shukri S.H. Prostagut-forte in benign prostate hyperplasia therapy: is pathogenic approach? *Urologicheskiye vedomosti*. 2012;2(3):18–23 (in Russ.).
36. Aboyan I.A., Tolmachev A.N., Lemeshko S.I. Morphological features of hyperplastic prostate tissue in patients with chronic prostatitis. *Experimental and Clinical Urology*. 2020;13(4):82–88 (in Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-4-82-88.

References

1. Gravas S., Cornu J.N., Gacci M. et al. Management of Non-neurogenic Male LUTS. *Guideline of European Association of Urology*, 2021. (Electronic resource.) URL: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts> (access date: 12.02.2022).
2. Korneyev I.A., Alexeeva T.A., Al-Shukri S.H., Pushkar D.Yu. Lower urinary tract symptoms in male population of the Russian Federation north-western region: analysis of population study results. *Urologicheskiye vedomosti*. 2016;6(1):5–9 (in Russ.). DOI: 10.17816/uroved615-9.
3. Ershov E.V. Evaluation of prostate blood circulation in patients with chronic prostatitis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2007;11(1):103–107 (in Russ.).
4. Vasil'yev A.Yu., Gromov A.I. Color Doppler mapping using power Doppler in the assessment of prostate pathology. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 1997;318(4):33–37 (in Russ.).
5. Yesilevskiy Yu.M. Rheography of the organs of the genitourinary system. M.: Medpress-Inform; 2004 (in Russ.).
6. Vishnevskiy E.L. Clinical significance of functional research methods in diagnosing infravesical obstruction in children: thesis. M., 1973 (in Russ.).
7. Loran O.B., Vishnevskiy Ye.L., Vishnevskiy A.Ye. Treatment of urination disorders in patients with benign prostatic hyperplasia with a-blockers. M., 1998 (in Russ.).
8. Molochkov V.A., Il'in I.I. Chronic urethrogenic prostatitis. M.: Meditsina; 1998 (in Russ.).
9. Ryabinskiy B.C., Chechenin M.G. Place of transurethral electroresection in surgical treatment of patients with prostate adenoma. In: *Material of the 8th All-Russian Congress of Urologists*. Sverdlovsk, 1988:283–284 (in Russ.).
10. Tiktinskiy O.L. Surgical treatment of prostate adenoma and postoperative complications. In: *Materials of the 8th All-Russian Congress of Urologists*. Sverdlovsk, 1988:229–236 (in Russ.).
11. Tiktinskiy O.L., Mikhaylichenko V.V. *Andrology*. Spb.: Medis Press, 1999 (in Russ.).
12. Alyayev Yu.G., Vinarov A.Z. Alpha-blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia: present and prospects. *Urologiya*. 2000;1:2–10 (in Russ.).

37. De la Taille A. Therapeutic Approach: The Importance of Controlling Prostatic Inflammation. *European Urology Supplements*. 2013;12(5):116–122. DOI: 10.1016/j.eursup.2013.08.003.
38. Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Klochai V.V. Microcirculation of the bladder neck in patients with BPH. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2011;2:267–271 (in Russ.).
39. 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(4):231–240; discussion 241–242. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0045(199610)29:4<231::AID-PROS4>3.0.CO;2-E.
40. 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 506–507. PMID: 12074791.
41. Glemain P., Coulanges C., Billebaud T. et al. Tamsulosin with or without *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia: the OCOS trial. *Prog Urol*. 2002;12(3):395–403; discussion 404. PMID: 12189745.
42. 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(2):187–193. DOI: 10.1159/000366521.
43. Instruction for medical use of the drug Permixon LP No.(000340)-(RG-RU)-300821.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Нашивочникова Наталья Алексеевна — к.м.н., доцент кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; 603950, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID iD 0000-0002-1138-1174.

Контактная информация: Нашивочникова Наталья Алексеевна, e-mail: dom17.doctor@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 28.02.2022.

Поступила после рецензирования 25.03.2022.

Принята в печать 19.04.2022.

ABOUT THE AUTHOR:

Natalia A. Nashivochnikova — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Urology named after E.V. Shakhova, Privolzhski Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; 10/1 Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; ORCID ID 0000-0002-1138-1174.

Contact information: Natalia A. Nashivochnikova, e-mail: dom17.doctor@mail.ru.

Financial Disclosure: author has no financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 28.02.2022.

Revised 25.03.2022.

Accepted 19.04.2022.

Пермиксон

Гексановый экстракт плодов пальмы ползучей

ДГПЖ

Доброкачественная гиперплазия
предстательной железы

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ –

ЦЕНТРАЛЬНАЯ РОЛЬ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДГПЖ¹



**УМЕНЬШАЕТ ВОСПАЛЕНИЕ¹
ОБЛЕГЧАЕТ СИМПТОМЫ¹**

ЛП-№(000340)-(РГ-РУ). Торговое название: Пермиксон. МНН: Пальмы ползучей плодов экстракт. Показания: для лечения умеренных нарушений мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы I и II стадии. Способ применения: внутрь по 1 капс. 2 раза в день во время еды. Побочное действие: головная боль, боль в животе. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, возраст до 18 лет. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению препарата. 1-PFM-PMX-MAR-2022.

1. De Nunzio, C., Salonia, A., Gacci, M. et al. Inflammation is a target of medical treatment for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 38, 2771–2779 (2020).



Pierre Fabre

За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр»,
119435, Москва, Саввинская набережная, 15.
Тел.: +7 (495) 789 -95-33, Факс: +7 (495) 789-95-34,
e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com,
www.pierre-fabre.com/ru-ru

Информация только для медицинских работников.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-195-199

Популяция тучных клеток в яичке при патоспермии

Н.Г. Кульченко

ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Мужской и женский факторы бесплодия могут стать причиной бесплодного брака в настоящее время с одинаковой частотой. Известно, что причинами мужского бесплодия могут быть варикоцеле, генетические нарушения, заболевания эндокринной системы, врожденная патология, травмы и воспалительные заболевания. Несмотря на достаточный арсенал методов диагностического поиска, у 1/3 мужчин форма мужского бесплодия остается неустановленной (идиопатической). На сегодняшний день показана роль тучных клеток (ТК) в развитии синдрома хронической тазовой боли, хронического простатита, хронического эпидидимита. Однако роль ТК в формировании мужского бесплодия до конца не ясна. Представлено клиническое наблюдение пациента с первичным мужским бесплодием, необструктивной азооспермией, которому с целью выявления причин бесплодия была проведена биопсия яичка. Морфологическое исследование биоптата выявило популяцию ТК в интерстиции яичка. Именно эта находка позволяет объяснить наличие фиброза оболочек извитых семенных канальцев у данного пациента. Выявленные фиброзные изменения в яичке приводят к нарушению проницаемости гематотестикулярного барьера и гибели клеток сперматогенного эпителия, что привело к развитию азооспермии у конкретного мужчины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мужское бесплодие, патоспермия, нарушения сперматогенеза, тучные клетки, фиброз, азооспермия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кульченко Н.Г. Популяция тучных клеток в яичке при патоспермии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(4):195–199. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-195-199.

Mast cell population in the testicle during pathospermia

N.G. Kulchenko

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Nowadays, male and female infertility factors can cause infertile marriage with the same frequency. It is known that the causes of male infertility can be varicocele, genetic disorders, endocrine diseases, congenital pathologies, injuries and inflammatory diseases. Despite a sufficient set of diagnostic techniques, the form of male infertility remains unidentified (idiopathic) in 1/3 of men. At present, the role of mast cells (MC) in the development of chronic pelvic pain syndrome, chronic prostatitis, and chronic epididymitis are shown. However, the role of MC in the formation of male infertility still remains open. The article presents a clinical case of a male patient with primary infertility and non-obstructive azoospermia, who underwent a testicular biopsy to identify the causes of infertility. Morphological examination of the biopsy specimen revealed the MC population in the testicular interstitium. This particular finding allows to explain the presence of fibrosis in the connective tissue and the epithelium of convoluted seminiferous tubules in this patient. The revealed testicular fibrosis led to a permeability disorder of the blood-testis barrier and a spermatogenic epithelial cell death, resulted in the development of azoospermia in the particular male patient.

KEYWORDS: male infertility, pathospermia, spermatogenesis disorders, mast cells, fibrosis, azoospermia.

FOR CITATION: Kulchenko N.G. Mast cell population in the testicle during pathospermia. Russian Medical Inquiry. 2022;6(4):195–199 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-195-199.

ВВЕДЕНИЕ

Бесплодный брак — проблема глобального масштаба. Каждая пятая супружеская пара вынуждена обратиться за медицинской помощью с проблемой зачатия ребенка [1]. Хотя репродуктивные проблемы чаще всего связывают с женщинами, однако в настоящее время бесплодие затрагивает и женщин, и мужчин в равной степени. По нашим наблюдениям, за последние три десятилетия частота мужского бесплодия динамически возросла, а качество спермы существенно снизилось.

Причины, которые приводят к мужскому бесплодию, могут быть разного характера: нарушения в работе эндокринной системы, генетические заболевания, нарушения синтеза и метаболизма андрогенов, варикоцеле, гидроцеле, крипторхизм, курение, заболевания добавочных

половых желез [2, 3]. Наиболее частой причиной мужского бесплодия являются воспалительные заболевания предстательной железы, семенных пузырьков, придатка яичка [4]. Известно, что при воспалительных реакциях активируются клетки иммунной системы, которые обладают способностью мигрировать в рыхлую соединительную ткань и участвовать в процессах пролиферации и репарации. Эти процессы всегда сопровождаются выработкой интерлейкинов, факторов роста, цитокинов и т. д. К сожалению, при пролонгации воспаления вышеупомянутые факторы могут приводить к нарушению местного гомеостаза и повреждению локальных тканевых структур.

Повреждающее действие на сперматогенез и на сами половые клетки лимфоцитов и их хемокинов широко из-

вестно специалистам [5]. А вот влиянию тучных клеток (ТК) на сперматогенез посвящено небольшое количество публикаций.

Известно, что ТК формируются из гемопоэтических клеток-предшественников, но при этом зрелые ТК обычно не циркулируют в крови. Они мигрируют в периферические ткани, где приобретают свой зрелый фенотип [6]. Этому процессу, а также локальному созреванию и активации ТК способствует фактор стволовых клеток (SCF), продуцируемый различными клетками, включая фибробласты и эндотелиальные клетки. Сами ТК экспрессируют широкий спектр рецепторов, таких как FcεRI, Fcγ, рецепторы комплемента, цитокинов, хемокинов, гормонов и толл-подобные рецепторы. Это позволяет ТК синтезировать разнообразный и широкий спектр биологически активных продуктов [7]. Таким образом, зрелые ТК в норме накапливают большое количество электронноплотных цитоплазматических гранул, которые содержат биогенные амины, ферменты, цитокины и протеогликаны. Все эти вещества могут усиливать или подавлять иммунные реакции [7]. Стимуляция мембранных Fc-рецепторов ТК с помощью IgE приводит к немедленному высвобождению большого количества секретируемых гранул, которые содержат гистамин, серотонин и другие медиаторы воспаления [8].

За последнее десятилетие накоплены сведения об участии ТК в патогенезе дерматитов, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [9]. Однако роль ТК в формировании мужского бесплодия остается до конца не ясной.

Представляем клиническое наблюдение пациента с бесплодием, у которого возможным патогенетическим фактором бесплодия могло стать наличие ТК в интерстиции яичка (согласие пациента на публикацию его персональных данных получено).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент М., 34 года. Состоит в браке 5 лет. Конtraceптивы не использует. Женский фактор бесплодия исключает. Три года наблюдался у уролога по месту жительства и получал стандартную терапию по поводу хронического бактериального простатита (антимикробные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, α-адреноблокаторы курсом 8 нед., 2 раза в год). Два года назад обратился к андрологу с целью обследования на предмет выявления возможных причин бесплодия. На момент обращения в спермограмме была зафиксирована олигозооспермия. На протяжении одного года лечился консервативно, получал антиоксидантную терапию, полиненасыщенные жирные кислоты омега-3, микроэлементы. Однако показатели спермограммы не улучшались.

Полгода назад после перенесенного переохлаждения у пациента М. при контрольном обследовании была выявлена азооспермия.

При осмотре: пациент М. нормостенического типа телосложения. Рост 176 см. Индекс массы тела 23,58 кг/м². Рост волос на теле по мужскому типу. Оба яичка расположены в мошонке. Вены обоих семенных канатиков не расширены. Кариотип 46 XY. Данные спермограммы (ВОЗ, 2010): объем 2,5 мл, цвет молочно-белый, консистенция умеренно вязкая, pH 7,2, сперматозоиды отсутствуют, лейкоциты 0,2 млн/л, лецитиновые зерна — скудное количество,

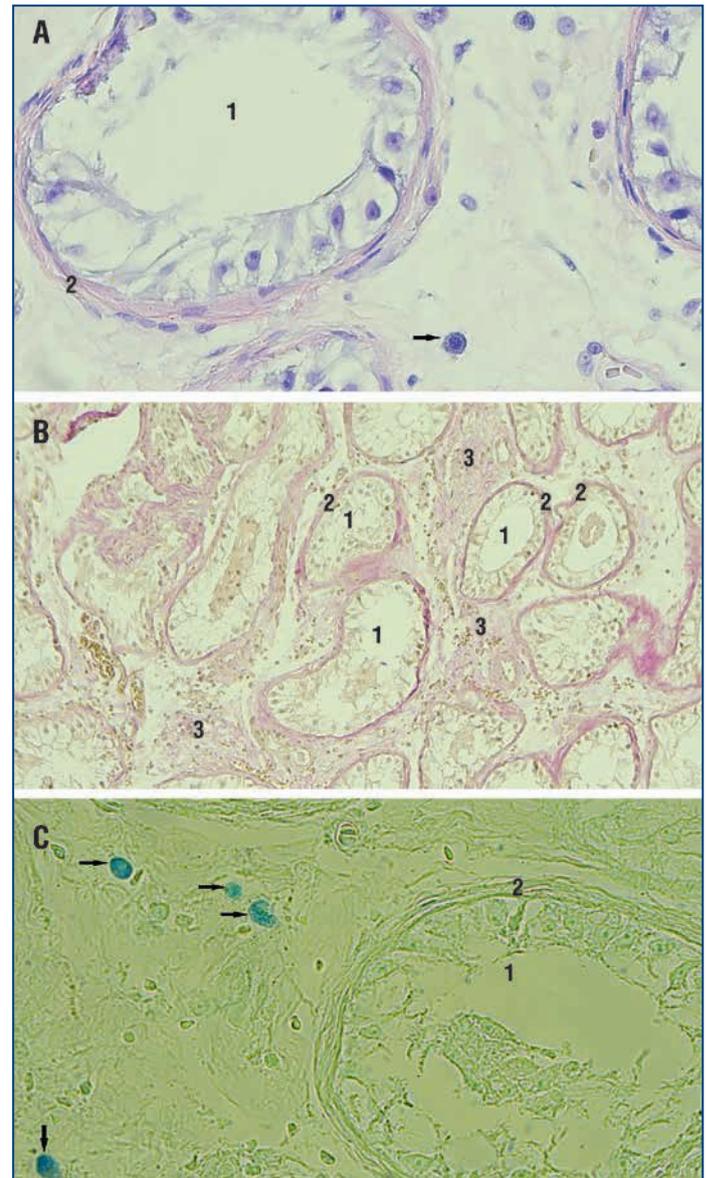


Рисунок. Яичко пациента М.

А — окраска гематоксилином и эозином. ×400; В — окраска по Ван Гизону. ×100; С — окраска толуидиновым синим. ×400.

1 — просвет извитого семенного канальца, 2 — фиброз оболочки извитого семенного канальца, 3 — фиброз интерстиция яичка. Черные стрелки указывают на ТК в интерстиции яичка

Figure. Biopsy specimen of the testicle of male patient M.

А — H&E stain. ×400; В — Van Gieson's stain. ×100; С — toluidine blue stain. ×400.

1 — lumen of the convoluted seminiferous tubule, 2 — epithelium fibrosis of the convoluted seminiferous tubule, 3 — fibrosis of the testicular interstitium. The black arrows indicate the MC in the testicular interstitial

ство, IgG <28%. По данным УЗИ размер и структура обоих яичек не изменены. Таким образом, на основании лабораторно-клинических данных пациенту М. был установлен клинический диагноз: «Первичное мужское бесплодие, необструктивная азооспермия».

Учитывая отсутствие половых клеток в эякуляте, пациенту была выполнена биопсия яичка. Биоптаты яичка фиксировали в нейтральном растворе 10% формалина в течение 2–3 сут с последующей окраской гистологических срезов.

Морфологический анализ среза яичка, окрашенного гематоксилином и эозином, выявил наличие синдрома

клеток Сертоли (см. рисунок, А). При этом на фоне отсутствия созревающих половых клеток в стенке извитых семенных канальцев наблюдался выраженный фиброз оболочек извитых семенных канальцев. В интерстиции яичка было отмечено повышенное содержание фибробластов и клеток, похожих на зернистые лейкциты. С целью определения интенсивности фиброза и уточнения морфологии клеток в интерстиции яичка было решено провести дополнительную окраску. При окраске среза яичка по Ван Гизону был зафиксирован интенсивный склероз интерстиция яичка и выраженный фиброз оболочек сосудов и извитых семенных канальцев (см. рисунок, В). Окрашивание препаратов толуидиновым синим позволило визуализировать в соединительной ткани яичка популяцию ТК округлой и овальной формы с метакромазией (см. рисунок, С).

Учитывая полученную гистологическую картину в репродуктивном органе — яичке, можно сделать вывод, что перспективы консервативного и хирургического лечения мужского бесплодия у пациента М. нет. Паре было предложено выполнение протокола вспомогательных репродуктивных технологий с донацией сперматозоидов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вирусы и бактерии считаются одними из наиболее частых причин мужского бесплодия. При этом даже после элиминации бактерий при хроническом воспалении сперматогенный эпителий остается разрушенным, а для восстановления сперматогенеза в яичках требуется 3–6 мес. Однако при хроническом рецидивирующем воспалении сперматогенез может восстановиться не полностью, что может стать определяющим фактором в развитии бесплодия.

Известно участие ТК в патогенезе женского бесплодия [10]. ТК чаще обнаруживаются в эндометрии в виде округлых или овальных зернистых клеток [11]. Чаше популяцию ТК удается выявить в миометрии и прилежащем базальном слое эндометрия. Гистамин, выделяемый ТК, действуя через H_1 -рецепторы, стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. Триптаза и химаза, содержащиеся в гранулах ТК, оказывают митогенное действие на фибробласты [12]. Следовательно, ТК могут способствовать фиброзу тканей. Таким образом, накопление ТК в очагах эндометриоза и протеазы, секретируемые ТК, играют роль в фиброгенезе и накоплении коллагена I типа при эндометриозе на всех стадиях оварио-менструального цикла [13]. В образцах плаценты, полученных после прерывания беременности, увеличено количество плацентарных ТК. Накопление ТК во всех слоях эндометрия было выявлено у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе [13].

Влияние ТК на мужской фактор бесплодия до конца не изучено. Получены данные о повышенном содержании ТК как в эякуляте, так и непосредственно в тканях репродуктивных органов. Так, анализ образцов семенной жидкости бесплодных мужчин с астенозооспермией показал, что количество ТК у этих пациентов было больше, чем у здоровых мужчин [14].

По данным Н. Welter et al. [15], ТК редко встречаются в тканях яичка здоровых мужчин. Однако у пациентов с атрофией извитых семенных канальцев доля ТК увеличилась почти в 5 раз [15]. Количество ТК у пациентов

с нарушением созревания половых клеток было достоверно выше в 2,5 раза по сравнению со здоровыми мужчинами [16]. Кроме того, была обнаружена значительная отрицательная корреляция между количеством ТК и индексом Кi67 при патоспермии [16].

М.М. Roaiah et al. [17] провели сравнительный анализ биоптатов яичка (n=100) у бесплодных (обструктивная и необструктивная азооспермия) и здоровых мужчин. У пациентов с секреторной азооспермией (в извитых семенных канальцах были зафиксированы синдром клеток Сертоли и блок мейоза) было выявлено значительное увеличение различных популяций ТК по сравнению с другими двумя группами наблюдения. Авторы отметили незначительное увеличение ТК в яичке при обструктивной азооспермии по сравнению с контролем. Однако в обеих группах бесплодных мужчин количество ТК отрицательно коррелировало с количественной оценкой сперматогенеза по Джонсону ($p=0,001$) [17].

Исследование S.M. Kollur et al. [18] показало, что количество ТК, находящихся в интерстиции яичка, было в 1,2 раза больше у бесплодных мужчин по сравнению с пациентами с клинической картиной орхоэпидидимита. Позже S.J. Chen et al. [19] провели количественный и качественный анализ тестикулярных ТК у двух групп пациентов: мужчин с азооспермией и хроническим воспалением яичка и лиц мужского пола с азооспермией без хронического воспаления яичка. На основании своих наблюдений авторы сделали вывод, что количество ТК значительно преобладало в первой группе пациентов, что объясняет активацию ТК при воспалительных реакциях [19]. В свою очередь, изменение функциональной активности ТК приводит к активации фибробластов и ремоделированию соединительной ткани как интерстиция яичка, так и оболочки извитых семенных канальцев, что обуславливает нарушение проницаемости гематотестикулярного барьера.

В представленном клиническом наблюдении у пациента с идиопатическим необструктивным бесплодием по результатам морфологического исследования в интерстиции яичка была выявлена популяция ТК. Именно эта находка позволяет объяснить наличие фиброза интерстиция и оболочки извитых семенных канальцев у данного пациента. Следствием фиброзных изменений в яичке является нарушение проницаемости гематотестикулярного барьера и гибель клеток сперматогенного эпителия, что привело к развитию азооспермии у конкретного мужчины.

Несмотря на свою многофакторную природу, мужское бесплодие еще не полностью изучено, и у довольно большого числа пациентов патогенез данного состояния остается неясным и бесплодие расценивается как идиопатическое [2, 20]. Возможно, это наблюдение прольет свет на дополнительный фактор патогенеза мужского бесплодия, который нуждается в более углубленном изучении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высвобождая провоспалительные медиаторы, хемотаксические факторы и иммунорегуляторные цитокины, которые способствуют развитию фибриллогенеза, ТК, расположенные в интерстиции яичка, могут приводить к снижению тестикулярной функции. Данный факт нашел подтверждение в представленном клиническом наблюдении пациента с необструктивной азооспермией и без явных объективных

причин мужского фактора бесплодия, у которого в интерстициальном пространстве яичка были обнаружены ТК. Одним из векторов последующих исследований, посвященных изучению причин идиопатического бесплодия, может стать оценка вклада ТК, что, однако, представляется довольно непростой задачей в связи с этическим аспектом (необходимостью проведения биопсии яичка).

Благодарность

Выражаю благодарность Атякшину Дмитрию Андреевичу, д.м.н., директору научно-образовательного ресурсного центра «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» ФГАОУ ВО РУДН за помощь в обработке полученного материала.

Acknowledgements

The author is grateful to Dmitry A. Atyashkin, Dr. Sc. (Med.), Director of the Scientific and Educational Resource Center "Innovative Technologies of Immunophenotyping, Digital Spatial Profiling and Ultrastructural Analysis" of the Peoples' Friendship University of Russia, for the technical edition.

Литература

1. Szkodziak P., Wozniak S., Czuczwar P. et al. Infertility in the light of new scientific reports — focus on male factor. *Ann Agric Environ Med.* 2016;23(2):227–230. DOI: 10.5604/12321966.1203881.
2. Стуров Н.В., Пашина Н.Р., Рыжакин С.М. и др. Оксидативный стресс при патоспермии. Патогенетические аспекты. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019;14(3):475–478. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14115.
3. Кульченко Н.Г. Паховая герниопластика и мужское здоровье. Исследования и практика в медицине. 2019;6(3):65–73. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-6.
4. Виноградов И.В., Живулько А.Р., Королев С.В. Инфекции добавочных половых желез, механизмы влияния на мужскую фертильность. *Вестник урологии.* 2019;7(4):43–48. DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-4-43-48.
5. Gong J., Zeng Q., Yu D., Duan Y.G. T Lymphocytes and Testicular Immunity: A New Insight into Immune Regulation in Testes. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):57. DOI: 10.3390/ijms22010057.
6. Komi D.E.A., Khomtchouk K., Santa Maria P.L. A review of the contribution of mast cells in wound healing: involved molecular and cellular mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(3):298–312. DOI: 10.1007/s12016-019-08729-w.
7. Gri G., Frossi B., D'Inca F. et al. Mast cell: an emerging partner in immune interaction. *Front Immunol.* 2012;3:120. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00120.
8. Atiakshin D., Buchwalow I., Tiemann M. Mast cells and collagen fibrillogenesis. *Histochem Cell Biol.* 2020;154(1):21–40. DOI: 10.1007/s00418-020-01875-9.
9. Соболева М.Ю., Никитюк Д.Б., Алексеева Н.Т. и др. Гистотопография тучных клеток кожи при моделировании ожога в условиях применения различных методов регионального воздействия. *Гены и клетки.* 2021;16(1):69–74. DOI: 10.23868/202104011.
10. Енькова Е.В., Атякшин Д.А., Гайская О.В., Хоперская О.В. Оценка популяции тучных клеток децидуальной ткани и статуса витамина D у женщин с неразвивающейся беременностью в эмбриональном периоде. *Вестник новых медицинских технологий.* 2018;25(3):21–27. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16141.
11. Derbala Y., Elazzamy H., Bilal M. et al. Mast cell-induced immunopathology in recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol.* 2019;82(1):e13128. DOI: 10.1111/aji.13128.
12. Atiakshin D., Buchwalow I., Tiemann M. Mast cell chymase: morphofunctional characteristics. *Histochem Cell Biol.* 2019;152(4):253–269. DOI: 10.1007/s00418-019-01803-6.
13. Elieh Ali Komi D., Shafaghat F., Haidl G. Significance of mast cells in spermatogenesis, implantation, pregnancy, and abortion: Cross talk and molecular mechanisms. *Am J Reprod Immunol.* 2020;83(5):e13228. DOI: 10.1111/aji.13228.

14. El-Karaksy A., Mostafa T., Shaer O.K. et al. Seminal mast cells in infertile asthenozoospermic males. *Andrologia.* 2007;39(6):244–247. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2007.00795.x.
15. Welter H., Köhn F.M., Mayerhofer A. Mast cells in human testicular biopsies from patients with mixed atrophy: increased numbers, heterogeneity, and expression of cyclooxygenase 2 and prostaglandin D2 synthase. *Fertil Steril.* 2011;96(2):309–313. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.035.
16. Abdel-Hamid A.A.M., Atef H., Zalata K.R., Abdel-Latif A. Correlation between testicular mast cell count and spermatogenic epithelium in non-obstructive azoospermia. *Int J Exp Pathol.* 2018;99(1):22–28. DOI: 10.1111/iep.12261.
17. Roaiah M.M., Khatib H., Mostafa T. Mast cells in testicular biopsies of azoospermic men. *Andrologia.* 2007;39(5):185–189. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2007.00793.x.
18. Kollur S.M., Pattankar V.L., El Hag I.A. Mast cells in testicular lesions. *Ups J Med Sci.* 2004;109(3):239–245. DOI: 10.3109/2000-1967-086.
19. Chen S.J., Duan Y.G., Haidl G., Allam J.P. Predominance of IL-17-producing tryptase-positive/chymase-positive mast cells in azoospermic chronic testicular inflammation. *Andrologia.* 2016;48(6):617–625. DOI: 10.1111/and.12487.
20. Esteves S.C. Novel concepts in male factor infertility: clinical and laboratory perspectives. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(10):1319–1335. DOI: 10.1007/s10815-016-0763-8.

References

1. Szkodziak P., Wozniak S., Czuczwar P. et al. Infertility in the light of new scientific reports — focus on male factor. *Ann Agric Environ Med.* 2016;23(2):227–230. DOI: 10.5604/12321966.1203881.
2. Sturov N.V., Pashina N.R., Ryzhak S.M. et al. The effect of oxidative stress on semen quality. *Pathogenetic aspects. Medical News of North Caucasus.* 2019;14(3):475–478 (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2019.14115.
3. Kulchenko N.G. Inguinal hernia repair and male health. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.).* 2019;6(3):65–73 (in Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-6.
4. Vinogradov I.V., Zhivulko A.R., Korolev S.V. Male accessory gland infections: mechanisms of influence on male fertility. *Urology Herald.* 2019;7(4):43–48 (in Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-4-43-48.
5. Gong J., Zeng Q., Yu D., Duan Y.G. T Lymphocytes and Testicular Immunity: A New Insight into Immune Regulation in Testes. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):57. DOI: 10.3390/ijms22010057.
6. Komi D.E.A., Khomtchouk K., Santa Maria P.L. A review of the contribution of mast cells in wound healing: involved molecular and cellular mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(3):298–312. DOI: 10.1007/s12016-019-08729-w.
7. Gri G., Frossi B., D'Inca F. et al. Mast cell: an emerging partner in immune interaction. *Front Immunol.* 2012;3:120. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00120.
8. Atiakshin D., Buchwalow I., Tiemann M. Mast cells and collagen fibrillogenesis. *Histochem Cell Biol.* 2020;154(1):21–40. DOI: 10.1007/s00418-020-01875-9.
9. Soboleva M.Yu., Nikityuk D.B., Alexeeva N.T. et al. Features of histotopography of skin mast cells when simulating a burn under conditions of using various methods of regional exposure. *Genes and Cells.* 2021;16(1):69–74 (in Russ.). DOI: 10.23868/202104011.
10. Enkova E.V., Atiakshin D.A., Gaiskaya O.V., Hoperskaya O.V. Evaluation of the population of the mast cells of the decidual tissue and the status of vitamin D in women with undeveloped pregnancy in the embryonic period. *Journal of New Medical Technologies.* 2018;25(3):21–27 (in Russ.). DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16141.
11. Derbala Y., Elazzamy H., Bilal M. et al. Mast cell-induced immunopathology in recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol.* 2019;82(1):e13128. DOI: 10.1111/aji.13128.
12. Atiakshin D., Buchwalow I., Tiemann M. Mast cell chymase: morphofunctional characteristics. *Histochem Cell Biol.* 2019;152(4):253–269. DOI: 10.1007/s00418-019-01803-6.
13. Elieh Ali Komi D., Shafaghat F., Haidl G. Significance of mast cells in spermatogenesis, implantation, pregnancy, and abortion: Cross talk and molecular mechanisms. *Am J Reprod Immunol.* 2020;83(5):e13228. DOI: 10.1111/aji.13228.

14. El-Karakasy A., Mostafa T., Shaeer O.K. et al. Seminal mast cells in infertile asthenozoospermic males. *Andrologia*. 2007;39(6):244–247. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2007.00795.x.
15. Welter H., Köhn F.M., Mayerhofer A. Mast cells in human testicular biopsies from patients with mixed atrophy: increased numbers, heterogeneity, and expression of cyclooxygenase 2 and prostaglandin D2 synthase. *Fertil Steril*. 2011;96(2):309–313. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.035.
16. Abdel-Hamid A.A.M., Atef H., Zalata K.R., Abdel-Latif A. Correlation between testicular mast cell count and spermatogenic epithelium in non-obstructive azoospermia. *Int J Exp Pathol*. 2018;99(1):22–28. DOI: 10.1111/ieip.12261.
17. Roaiah M.M., Khatab H., Mostafa T. Mast cells in testicular biopsies of azoospermic men. *Andrologia*. 2007;39(5):185–189. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2007.00793.x.
18. Kollur S.M., Pattankar V.L., El Hag I.A. Mast cells in testicular lesions. *Ups J Med Sci*. 2004;109(3):239–245. DOI: 10.3109/2000-1967-086.
19. Chen S.J., Duan Y.G., Haidl G., Allam J.P. Predominance of IL-17-producing tryptase-positive/chymase-positive mast cells in azoospermic chronic testicular inflammation. *Andrologia*. 2016;48(6):617–625. DOI: 10.1111/and.12487.
20. Esteves S.C. Novel concepts in male factor infertility: clinical and laboratory perspectives. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(10):1319–1335. DOI: 10.1007/s10815-016-0763-8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Кульченко Нина Геннадьевна — к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0002-4468-3670.

Контактная информация: Кульченко Нина Геннадьевна, e-mail: kle-kni@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 20.01.2022.

Поступила после рецензирования 14.02.2022.

Принята в печать 14.03.2022.

ABOUT THE AUTHOR:

Nina G. Kulchenko — C. Sc. (Med.), urologist, ultrasound specialist, Associate Professor of the Department of Human Anatomy of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4468-3670.

Contact information: Nina G. Kulchenko, e-mail: kle-kni@mail.ru.

Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 20.01.2022.

Revised 14.02.2022.

Accepted 14.03.2022.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вводить разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль экспансионной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343(7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: postmaster@doctormedia.ru.

Организаторы



XIV СЪЕЗД И XXII КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

14-17 сентября 2022, Москва

ТЕМАТИКИ:

- Российская урология в эпоху пандемии: уроки и выводы
- Новые технологии в урологии: тенденции и успешные решения
- Цифровизация в медицине: как телемедицина меняет урологию?
- Какой путь развития выбирает российская урология?
- Инновации в диагностике и лечении урологических заболеваний
- Урология в «постковидную эпоху»: вызовы и трансформации
- Проблемы медицинского образования и новый стандарт подготовки врача-уролога
- Инновации в онкоурологии
- Лекарственная терапия в урологии: меняем подходы



www.congress-rou.ru

