



Рандомизированное контролируемое клиническое исследование по изучению аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, и экстракорпоральной ударно-волновой терапии в лечении болезни Пейрони

М.В. Епифанова¹, А.А. Костин¹, С.А. Артеменко¹, А.А. Епифанов²

¹ Российский университет дружбы народов; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д.4

Контакты: Епифанова Майя Владимировна, epifanova_maya@mail.ru

Введение: результаты консервативных методов лечения болезни Пейрони (БП) не превышают эффекта плацебо, а хирургическое лечение не всегда приводит к удовлетворительным результатам.

Цель исследования: оценка безопасности и эффективности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ), экстракорпоральной ударно-волновой терапии (ЭУВТ) у пациентов с БП.

Материалы и методы: в исследование включено 40 пациентов с БП, которых случайным образом распределили на 2 равноценные группы. Группа 1 получала ЭУВТ (Германия, Dornier Medtech GmbH, D82234 Wessling, 62 Argelsrieder Feld, 7, Germany (ФСЗ 2011/09554) на половой член (ПЧ), зону фиброза, кальцинаты дважды в неделю, 6 недель. Группа 2 осуществляла 2 визита в неделю, 6 недель. Визит 1 включал инъекции АОТ и ЭУВТ на ПЧ, зону фиброза, кальцинаты. Визит 2 включал ЭУВТ на ПЧ, зону фиброза, кальцинаты. Оценка результатов проводилась на 0-й и 60-й дни (медиана (IQR%): Peyronie's disease questionnaire (PDQ); визуально-аналоговая шкала (ВАШ) во время полового акта, эрекции; угол искривления; размер бляшек и кальцинатов по данным УЗИ ПЧ.

Результаты: лечение всеми пациентами переносилось удовлетворительно. Побочных явлений зафиксировано не было. У 1 пациента в группе 2 отмечалось прогрессирование заболевания, приобретение ПЧ формы песочных часов. В исследуемых группах отмечено значимое уменьшение боли, симптомов БП согласно ВАШ при эрекции ($p = 0,001028$, $p < 0,001$ соответственно), ВАШ при половом акте ($p = 0,01604$, $p < 0,001$ соответственно), PDQ ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). Угол искривления ПЧ в группах также значимо снизился ($p = 0,02364$, $p = 0,007346$ соответственно). Размер и количество кальцинатов в группах несколько сократилось ($p > 0,05$). Напротив, площадь фиброзной бляшки регрессировала значимо в двух группах ($p = 0,001929$, $p = 0,003188$ соответственно). По окончании лечения межгрупповой анализ показал значимую разницу в динамике размера бляшек, ВАШ при эрекции и во время полового акта у пациентов, получавших АОТ в комбинации с ЭУВТ ($p < 0,05$).

Заключение: АОТ, ЭУВТ могут представлять собой актуальную консервативную стратегию в лечении БП. Комбинированное лечение АОТ и ЭУВТ более эффективно в отношении коррекции болевого синдрома, фиброзной бляшки ПЧ.

Ключевые слова: болезнь Пейрони, аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, экстракорпоральная ударно-волновая терапия, факторы роста, регенеративная медицина, эректильная дисфункция.



A Randomized Controlled Clinical Trial on the Study of Autologous Plasma Enriched with Platelet Growth Factors and Extracorporeal Shock Wave Therapy in the Treatment of Peyronie's Disease

M.V. Epifanova¹, A.A. Kostin¹, S.A. Artemenko¹, A.A. Epifanov²

¹RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

²FSBEI HE "ROSUNIMED" OF MOH OF RUSSIA; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia

Contacts: Maya Vladimirovna Epifanova, epifanova_maya@mail.ru

Background: The results of conservative methods of treating Peyronie's disease (PD) do not exceed the placebo effect, and surgical treatment does not always lead to satisfactory outcomes.

Aim: to evaluate the safety and effectiveness of using platelet rich plasma (PRP) and extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in patients with PD.

Materials and Methods: The study included 40 patients with PD, randomly assigned into two equal groups. Group 1 received ESWT (Dornier Medtech GmbH, Germany, D82234 Wessling, 62 Argelsrieder Feld, 7, Germany (FSZ 2011/09554) on the penis, targeting the fibrotic areas and calcifications twice weekly for 6 weeks. Group 2 underwent 2 visits per week for 6 weeks. Visit 1 involved PRP injections and ESWT on the penis, fibrotic areas, and calcifications. Visit 2 included only ESWT on the same areas. Outcomes were assessed on days 0 and 60 (median (IQR%)) using the Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ), Visual Analog Scale (VAS) during sexual intercourse and erection, penile curvature angle, plaque size, and calcifications based on penile ultrasound.

Results: the treatment was well tolerated by all patients. No side effects were recorded. In group 2, one patient experienced disease progression, developing a «hourglass» deformity of the penis. Both groups showed significant reductions in pain and PD symptoms, as measured by VAS during erection ($p = 0.001028$, $p < 0.001$) and VAS during sexual intercourse ($p = 0.01604$, $p < 0.001$), as well as improvement in PDQ scores ($p < 0.001$, $p < 0.001$). The penile curvature angle also significantly decreased in both groups ($p = 0.02364$, $p = 0.007346$). While the size and number of calcifications decreased slightly ($p > 0.05$), the fibrotic plaque area showed significant regression in both groups ($p = 0.001929$, $p = 0.003188$). Post-treatment analysis showed a significant difference in plaque size reduction, VAS during erection, and during sexual intercourse in favor of patients who received APGF in combination with ESWT ($p < 0.05$).

Conclusion: PRP and ESWT may represent a promising conservative strategy for treating PD. Combined therapy of APGF and ESWT is more effective in reducing pain and fibrotic plaque size in the penis compared to ESWT alone.

Keywords: Peyronie's disease, platelet rich plasma, extracorporeal shock wave therapy, growth factors, regenerative medicine, erectile dysfunction.

Введение

Болезнь Пейрони (БП) — это доброкачественное воспалительное заболевание полового члена (ПЧ), которое приводит к образованию локализованных фиброзных бляшек в белочной оболочке, вызывая эректильную деформацию, укорочение ПЧ, дистресс, болевой синдром во время эрекции и/или полового акта. БП может быть психически и физически инвалидирующим расстройством, приводящим к снижению качества жизни [1, 2].

Данная сексуальная дисфункция полностью не изучена, но, по-видимому, в ее развитии задействован ряд факторов. Повреждения белочной оболочки ПЧ могут возникать во время секса, занятий спортом

или вследствие несчастного случая. Однако часто пациентом не сообщается о конкретной травме полового члена. Кроме того, множество факторов могут способствовать плохому заживлению ран, аккумуляции рубцовой ткани и образованию фиброза у генетически предрасположенных мужчин, что может играть ведущую роль в развитии болезни Пейрони [1-3].

БП обычно возникает с пятого десятилетия жизни, но может проявиться в любом возрасте [4]. Распространенность заболевания варьируется в различных исследованиях от 0,5 до 20,3% в общей популяции [5, 6].



Среди известных тактик коррекции заболевания было изучено несколько пероральных методов, но с противоречивыми данными об эффективности и низким уровнем доказательности [7]. Существуют и инъекционные формы лекарственных средств, которые направлены на фиброзную трансформацию в белочной оболочке [8]. К таким инъекционным препаратам относятся верапамил, который требует многочисленных инъекций [9]; интерферон-α2b [10], применение которого резко ограничено; обсуждаемое применение гиалуроновой кислоты (ГК) [11], клостридиальной коллагеназы, которая является дорогостоящим и малодоступным методом лечения [6, 12]; ботулинический токсин, который все еще находится в стадии изучения [13].

Некоторые ограниченные показатели улучшения, наблюдаемые при применении методов лечения выше, осложняются их побочными эффектами, такими как разрывы тканей [14], гриппоподобные симптомы при использовании интерферона-α2b [15] или головокружение и тошнота на фоне верапамила [16]. Также нет окончательного взгляда на счет хирургической коррекции БП [2, 17].

Существуют нехирургические альтернативные методы лечения, которые могут привести к значительному улучшению состояния, избегая потенциальных осложнений или последствий, таких как эректильная дисфункция (ЭД), потеря длины полового члена, послеоперационный рецидив. Относительно недавно появились новые терапевтические стратегии, направленные на восстановление повреждений тканей полового члена. Такими стратегиями являются экстракорпоральная ударно-волновая терапия (ЭУВТ) [7, 18–20], инъекции аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ) (platelet-rich plasma – PRP) [6]. Согласно рекомендациям Американской урологической ассоциации и Общества сексуальной медицины Северной Америки, Европейской урологической ассоциации, АОТ демонстрирует многообещающий потенциал, который еще предстоит доказать для рутинного применения [6, 21]. Лучшее понимание механизма действия данного метода лечения имеет важное значение для врачей, имеющих дело с пациентами, страдающими БП. Введение этого аутологичного биопрепарата непосредственно в фиброзную бляшку, кавернозные тела может купировать болевой синдром, воспаление, восстановить ткань ПЧ. АОТ оказывает влияние на работу фагоцитов и фибробластов, что приводит к ускоренному разрушению рубцовой ткани и кальцинатов, а также восстановлению внеклеточного матрикса. Помимо этого наблюдается снижение активности окислительного стресса, коррекция плотности коллагена

разных типов: уровень коллагена III типа снижается, в то время как количество коллагеновых волокон I типа возрастает. Содержащиеся факторы роста в готовом АОТ участвуют во многих аспектах естественного заживления ран, таких как хемотаксис, пролиферация и дифференцировка клеток, регуляция митогенеза, ангиогенеза и метаболизма в целом. Координация всех клеточных и молекулярных процессов является неотъемлемой частью правильного заживления ран и регенерации тканей [22, 23]. ЭУВТ не только демонстрирует действие, аналогичное АОТ, но и служит литотриптором, разрушая кальцинаты, фиброзную бляшку, активирует АОТ прямо на месте ее применения, работая в синергизме. Предложенная монотерапия ЭУВТ сдерживает воспалительный процесс и обеспечивает анальгезирующий эффект, что соответствует клиническим рекомендациям [7, 18–20, 24].

Целью данного исследования является оценка безопасности и эффективности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, и экстракорпоральной ударно-волновой терапии у пациентов с болезнью Пейрони [24].

Материалы и методы

Согласно критериям, 40 пациентов с болезнью Пейрони было включено в открытое проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование, проводимое с 2016 г. по 2020 г. включительно. При возникновении нежелательных явлений проводилась их фиксация.

Пациенты были распределены на 2 исследовательские группы:

1. Группа 1 – ЭУВТ на половой член, зону фиброза и/или кальцинированные бляшки. При наличии фоновой ЭД выполнялась также ЭУВТ на мышцы, участвующие в акте эрекции (n=20).

2. Группа 2 – инъекции АОТ в кавернозные тела, зону фиброза и/или кальцинированные бляшки со всех сторон, процедуры ЭУВТ на половой член, зону фиброза и/или кальцинированные бляшки. При наличии фоновой ЭД выполнялись также инъекции АОТ и сеанс ЭУВТ на мышцы, участвующие в акте эрекции (n=20).

Критерии включения:

1. Подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

3. Возраст от 20 до 75 лет.

4. Мужчины с диагностированной фиброзной бляшкой и/или кальцинатами, и/или эректильной деформацией ПЧ.

5. Наличие отказа от операции (при наличии показаний).



Обследование пациентов проводилось на 0-й и 60-й день исследования:

1. УЗИ полового члена, где оценивались площадь фиброза (по формуле длина × ширина бляшки в мм²), размер кальцинатов (мм), количество фиброзных бляшек и кальцинатов.

2. С помощью аутофотографирования ПЧ в эрегированном состоянии оценивали форму и угол искривления полового члена (применялся экраный транспортёр).

3. Опросники: Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) боли при эрекции; ВАШ боли при половом контакте; опросник при болезни Пейрони (Peyronie's Disease Questionnaire, PDQ).

При наличии у пациентов также эректильной дисфункции дополнительно оценивались:

1. Фармакодоплерография (ФДГ) сосудов полового члена с 10 мкг препарата простагландина E1. Оценивались пиковая систолическая скорость (PSV) (см/с), индекс резистентности (RI) по правой и левой кавернозным артериям.

2. Опросники: Международный индекс эректильной функции-5 (МИЭФ-5); Профиль половых отношений (ППО); Шкала твердости эрекции (ШТЭ); на 60-й день исследования Global Assessment Question (GAQ).

3. Концентрация общего тестостерона крови утром натощак методом ВЭЖХ-МС.

Одобрение

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Все пациенты перед участием в исследовании дали письменное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в Форталезе, Бразилия, в октябре 2013 г.).

Приготовление и введение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста

У пациента производился забор крови из локтевой вены с использованием стерильной вакуумной пробирки объемом 9 мл, содержащей 0,5 мл 3,8% цитрата натрия, Испания (РЗН 2014/1995). Затем венозную кровь подвергали двухэтапному центрифугированию для выделения 1 мл плазмы. Местная аппликационная анестезия применялась за 10–15 минут до инъекций. Инъекции аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, проводились под белочную оболочку полового члена; в каждое кавернозное тело по латеральной поверхности полового члена, в зависимости от расположения зон фиброза и/или кальцинированных бляшек: проксимально,

медиально или дистально. Под контролем УЗИ АОТ вводилась по периферии и непосредственно в саму фиброзную и/или кальцинированную бляшку. При сочетании БП с ЭД клеточный препарат вводили также в седалищно-пещеристую и луковично-губчатую мышцы. Активация АОТ осуществлялась с помощью экстракорпоральной ударно-волновой терапии в местах ее инъекций в количестве 1000 ударов (группа 2) [24, 25].

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия

Используемый аппарат ЭУВТ — Dornier Aries (Германия, Dornier Medtech GmbH, D82234 Wessling, 62 Argelsrieder Feld, 7, Germany (ФСЗ 2011/09554). Каждый сеанс включал в себя от 4000 до 7000 ударов, с максимальной частотой импульсов от 5 до 4 Гц, энергией импульса 0,084–0,150 мДж/мм² (энергетический уровень 6–10) в зависимости от чувствительности и реакции пациента [24, 25].

Локальное отрицательное давление

Локальное отрицательное давление (ЛОД) использовалось при наличии эректильной деформации более 30° (АМВЛ-01 «Яровит» (РЗН 2014/1723). Для процедуры используются программы со стандартной настройкой 3–5 программы, продолжительность сеанса не превышала 15 минут (параметры определялись в зависимости от чувствительности пациента и ответной реакции). Курс ЛОД-терапии предполагает проведение процедур дважды в неделю на протяжении 6 недель [24, 25].

Дизайн исследования

В группу 1 было распределено 20 мужчин. Пациенты каждую неделю осуществляли 2 визита (В1, В2), распределенные через равные промежутки времени в течение 6 недель. В оба визита выполнялась ЭУВТ на ПЧ, зону фиброза и/или кальцинированные бляшки (таблица 1), при сочетании ЭД с БП дополнительно на мышцы, участвующие в акте эрекции [24, 25].

В группе 2 пациенты (n=20) осуществляли 2 визита, распределенные через равные промежутки времени в течение 6 недель. На первом визите (В1) выполнялась ЭУВТ на ПЧ, зону фиброза и/или кальцинированные бляшки и инъекции АОТ в ПЧ, зону фиброза и/или кальцинированные бляшки со всех сторон, с последующей ее активацией ЭУВТ. При сочетании ЭД с БП выполняли дополнительно инъекции АОТ и ЭУВТ в мышцы, участвующие в акте эрекции (таблица 2). На втором визите (В2) — повторный сеанс ЭУВТ на ПЧ, зону фиброза и/или кальцинированные бляшки (при сочетании с ЭД — дополнительно процедуры на мышцы, участвующие в акте эрекции) [24, 25].

Статистический анализ

Для статистического анализа данных использовали программу MedCalc Statistical Software



version 17.0.4 2017 г. (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium). Было применено математическое и статистическое описание исследуемых объектов, учитывая количественные показатели. Распределение, отличное от нормального, описывалось с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR%). Анализ результатов осуществлялся с использованием критерия Уилкоксона для непараметрических сравнений. Значения, полученные в результате анализа, считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Все 40 пациентов успешно завершили лечение и прошли контрольное обследование. Ни один из пациентов не прекратил лечение. Базовые характеристики пациентов и факторы риска болезни Пейрони представлены в таблице 3. Зарегистрированные побочные эффекты, такие как дискомфорт, небольшие кровотечения в месте инъекции и покраснение кожи, были незначительными. Они не вызывали у пациента значительного дискомфорта, не требовали лекарственного вмешательства и проходили в кратчайшие сроки.

Табл. 1. Схема терапии болезни Пейрони с ЭУВТ, группа 1

Table 1. Treatment for Peyronie's Disease with ESWT, Group 1

1 группа (БП) Group 1 (PD)	1 группа (БП+ЭД) Group 2 (PD+ED)	1-я нед. Week 1		2-я нед. Week 2		3-я нед. Week 3		4-я нед. Week 4		5-я нед. Week 5		6-я нед. Week 6	
		B1 V1	B2 V2	B1 V1	B2 V2	B1 V1	B2 V2	B1 V1	B2 V2	B1 V1	B2 V2	B1 V1	B2 V2
ЭУВТ 4000 уд. (терапия) ESWT 4000 pulses (therapy)	ЭУВТ 6000 уд. (терапия) ESWT 6000 pulses (therapy)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ЛОД-терапия* VCD-therapy	ЛОД-терапия* VCD-therapy	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание. B1 — первый визит; B2 — второй визит; БП — болезнь Пейрони; ЭД — эректильная дисфункция; ЭУВТ — экстракорпоральная ударно-волновая терапия; ЛОД — локальное отрицательное давление; * — ЛОД-терапия проводилась при девиации полового члена более 30°.

Note. V1 — first visit; V2 — second visit; PD — Peyronie's disease; ED — erectile dysfunction; ESWT — extracorporeal shockwave therapy; VCD — vacuum constriction device; * — VCD-therapy was conducted for penile deviation greater than 30°.

Табл. 2. Схема комбинированной терапии болезни Пейрони с АОТ и ЭУВТ, группа 2

Table 2. Treatment for Peyronie's Disease with PRP and ESWT, Group 2

1 группа (БП) Group 1 (PD)	1 группа (БП+ЭД) Group 2 (PD+ED)	1-я нед. Week 1		2-я нед. Week 2		3-я нед. Week 3		4-я нед. Week 4		5-я нед. Week 5		6-я нед. Week 6	
		B1 V1	B2 V2	B1 V1	B2 V2	B1 V1	B2 V2	B1 V1	B2 V2	B1 V1	B2 V2	B1 V1	B2 V2
Инъекции АОТ PRP injections	Инъекции АОТ PRP injections	+		+		+		+		+		+	
ЭУВТ 4000 уд. (терапия) ESWT 4000 pulses (therapy)	ЭУВТ 6000 уд. (терапия) ESWT 6000 pulses (therapy)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ЭУВТ 1000 уд. (активация АОТ) ESWT 1000 pulses (PRP activations)	ЭУВТ 1000 уд. (активация АОТ) ESWT 1000 pulses (PRP activations)	+		+		+		+		+		+	
ЛОД-терапия* VCD-therapy	ЛОД-терапия* VCD-therapy	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание. B1 — первый визит; B2 — второй визит; БП — болезнь Пейрони; ЭД — эректильная дисфункция; АОТ — аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста; ЭУВТ — экстракорпоральная ударно-волновая терапия; ЛОД — локальное отрицательное давление; * — ЛОД-терапия проводилась при девиации полового члена более 30°.

Note. V1 — first visit; V2 — second visit; PD — Peyronie's disease; ED — erectile dysfunction; PRP — platelet rich plasma; ESWT — extracorporeal shockwave therapy; VCD — vacuum constriction device; * — VCD-therapy was conducted for penile deviation greater than 30°.



Монотерапия ЭУВТ, группа 1

Болевой синдром по данным ВАШ при эрекции и половом контакте, PDQ значительно снизились к концу исследования ($p = 0,001028$, $p = 0,016040$, $p = 0,00004$ соответственно) в группе 1. После завершения лечения отмечается уменьшение угла искривления полового члена с $26,75^\circ$ (IQR% 19–37) до $18,75^\circ$ (IQR% 13,5–23,95) ($p = 0,02364$) (рис. 1, 2).

Данные УЗИ показали снижение количества и размера кальцинатов ($p > 0,05$). В 5 случаях зафиксировано снижение количества, у 1 — образовались новые, в 1 случае лизировались, в 3 — количество осталось неизменным. Площадь фиброза ПЧ снизилась с $207,4 \text{ мм}^2$ (IQR% 136–350) до 76 мм^2 (IQR% 47,52–132) ($p = 0,001929$).

У пациентов с фоновой ЭД симптомы снизились согласно опросникам МИЭФ-5, ШТЭ, ППО, однако эти изменения были незначимы ($p > 0,05$). По

результатам Global Assessment Questionnaire после завершения исследования три пациента (60%) отметили положительную динамику от проведенного лечения. Пиковая систолическая скорость по правой кавернозной артерии увеличилась с $18,3 \text{ см/с}$ (IQR% 14,95–27,865) до $25,19 \text{ см/с}$ (IQR% 21,882–35,775) ($p = 0,174525$). Медиана RI возросла с $0,72$ (IQR% 0,715–0,878) до $0,84$ (IQR% 0,815–0,895) ($p = 0,167938$). При мониторинге уровня общего тестостерона в крови было отмечено незначительное его снижение ($p = 0,916815$). Данные изменения обусловлены, вероятно, низким числом наблюдений.

Комбинированная терапия АОТ, процедуры ЭУВТ, группа 2

Визуально-аналоговая шкала при эрекции и при половом акте, а также PDQ уменьшилась к концу исследования ($p = 0,000136$, $p = 0,000005$, $p = 0,000155$ соответственно). В начале терапии в 9 случаях (45%)

Табл. 3. Базовая характеристика пациентов, факторы риска
Table 3. Basic characteristics of patients, Peyronie's disease risk factors

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2
Возраст, лет Age, years	47 (IQR% 36–52,5)	46 (IQR% 40–52)
Продолжительность болезни Пейрони, годы Duration of Peyronie's disease, years	1,5 (IQR% 1–2)	1,75 (IQR% 1–3)
Фоновая эректильная дисфункция Concomitant with erectile dysfunction	5 (25 %)	7 (35 %)
Индекс массы тела, кг/м^2 Body mass index, kg/m^2	27,59 (IQR% 23,905–31,870)	26,37 (IQR% 24,3–29,05)
Контрактура Дюпюитрена Dupuytren's contracture	0 (0%)	1 (5%)
Идиопатическая форма БП Idiopathic Peyronie's disease	5 (25%)	1 (5%)
Травма полового члена Penile trauma	15 (75%)	18 (90%)
Курение Smoke	0 (0%)	2 (10%)
Дислипидемия Dyslipidemia	2 (10%)	0 (0%)
Сахарный диабет 2-го типа Diabetes mellitus type 2	1 (5%)	3 (15%)
Сахарный диабет 1-го типа Diabetes mellitus type 1	0 (0%)	1 (5%)
Метаболический синдром Metabolic syndrome	0 (0%)	1 (5%)
Гипертоническая болезнь Hypertension	2 (10%)	4 (20%)

Примечание. 1 группа — ЭУВТ; 2 группа — АОТ и процедуры ЭУВТ; IQR — межквартильный размах.

Notes. Group 1 — ESWT; Group 2 — PRP and ESWT procedures; IQR — The Interquartile Range.

В таблице 4 представлены данные по форме искривления ПЧ. Статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p = 0,2967$).

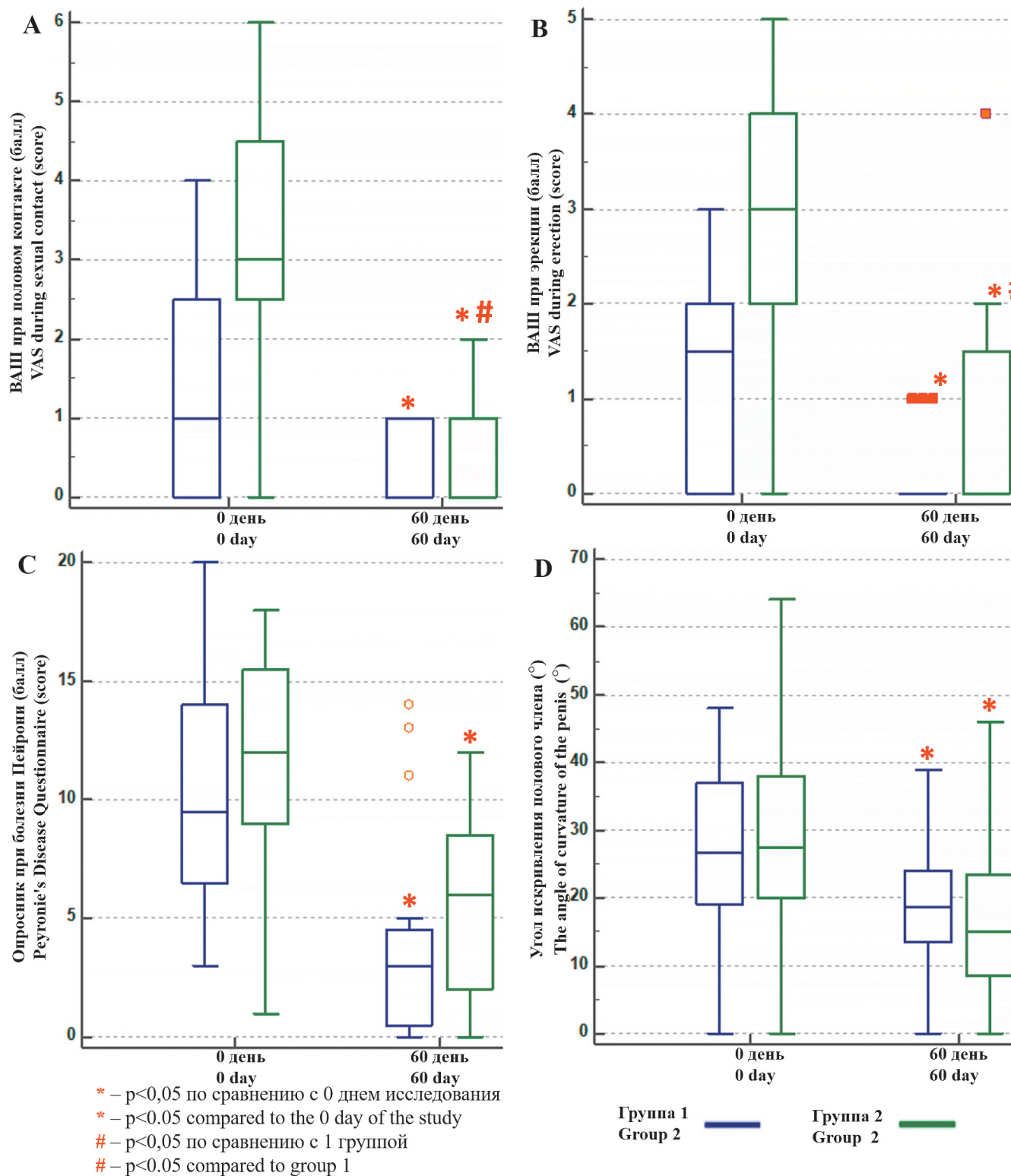


Рис. 1. ВАШ при половом контакте (А), ВАШ при эрекции (В), Опросник при болезни Пейрони (С), Угол искривления полового члена (D), * – $p < 0,05$ по сравнению с 0-м днем исследования, критерий Уилкоксона, # – $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой, критерий Уилкоксона

Picture 5. VAS during sexual contact (A), VAS during erection (B), Peyronie's Disease Questionnaire (C), The angle of curvature of the penis (D), * – $p < 0.05$ compared to the 0 day of the study, the Wilcoxon test, # – $p < 0.05$ compared to group 1, the Wilcoxon test

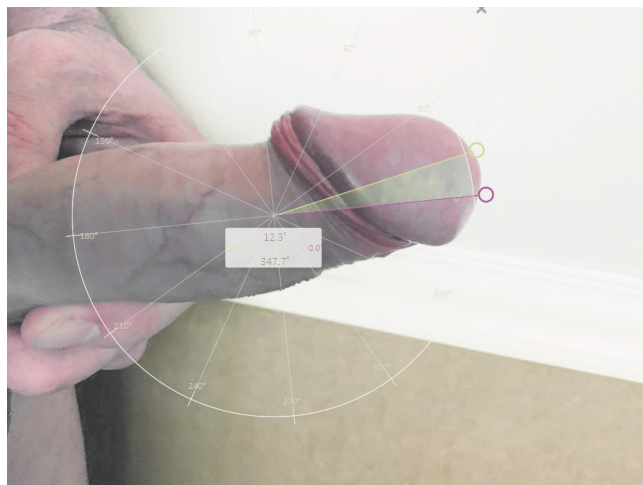
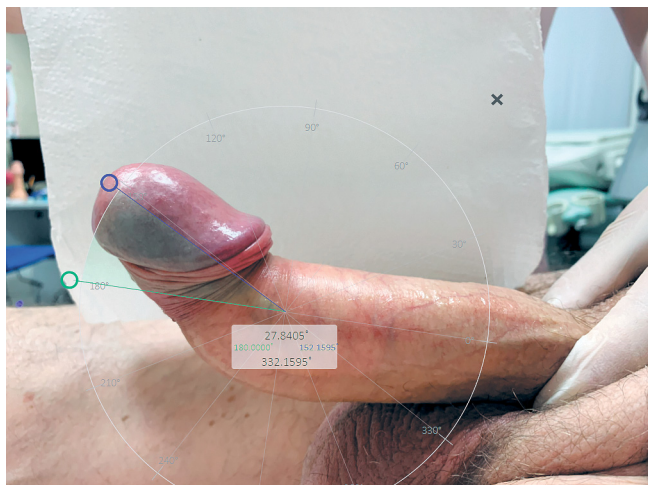


Рис. 2. Пациент X., группа 1, 59 лет, угол искривления ПЧ до (А) и после (В) лечения (°)
Picture 2. Patient A., group 1, 59 years old, angle of curvature of the penis before (A) and after treatment (B) (°)

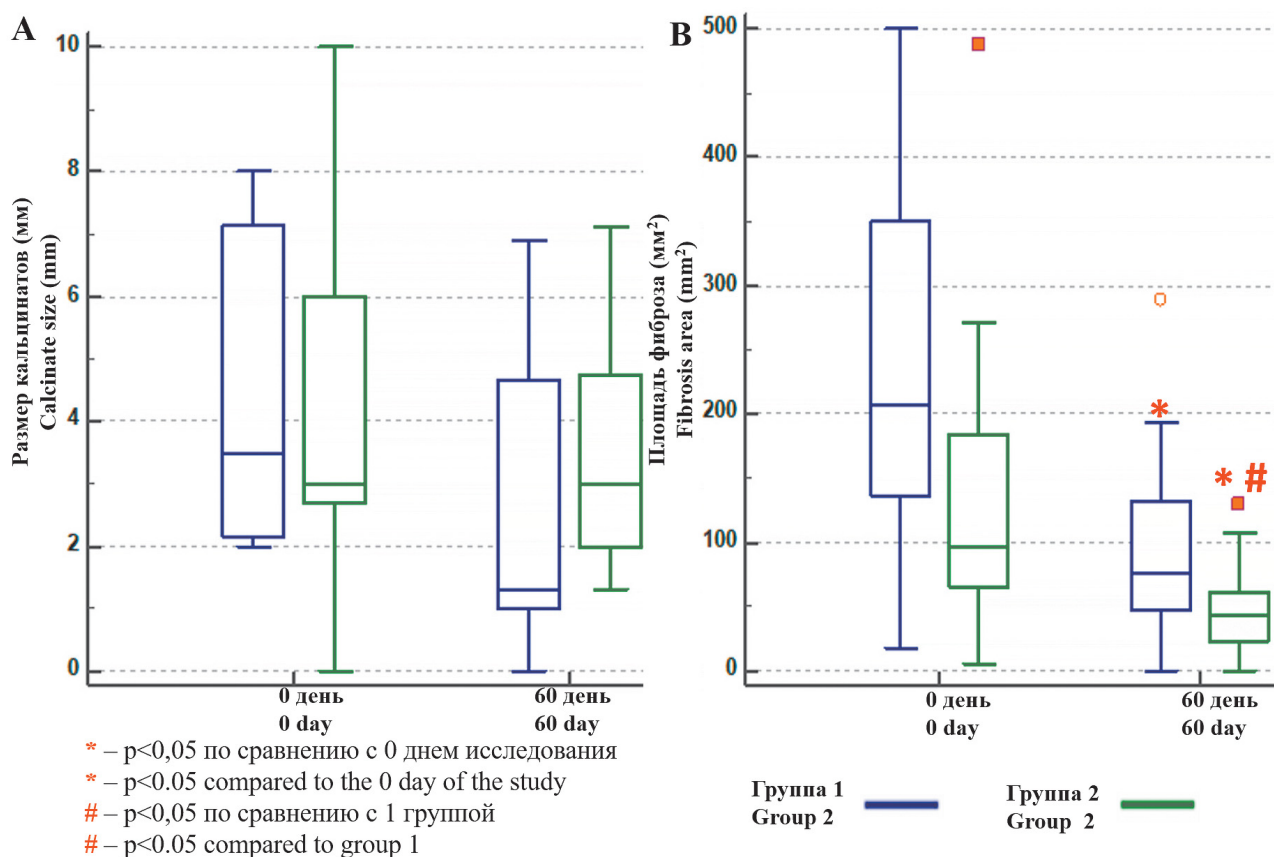


Рис. 3. Размер кальцинов (мм) (А), Площадь фиброза (Б), * – $p < 0,05$ по сравнению с 0 днем исследования, критерий Уилкоксона, # – $p < 0,05$ по сравнению с 1 группой, критерий Уилкоксона
Picture 3. Calcinate size (mm) (A), Fibrosis area (mm²) (B), * – $p < 0,05$ compared to the 0 day of the study, the Wilcoxon test, # – $p < 0,05$ compared to group 1, the Wilcoxon test.

были зафиксированы кальцинаты, тогда как после завершения терапии их количество увеличилось до 11 (55%). Ультразвуковое обследование показало, что у 4 мужчин (36%) кальцинаты уменьшились, у 2 пациентов (18%) фиброз трансформировался в кальцинаты. У

4 мужчин (36%) количество кальцинов осталось на прежнем уровне. У одного пациента (9%) кальцинаты полностью лизировались. Учитывая, что у 2 пациентов после лечения кальцинаты образовались на месте фиброзных зон, медиана размера кальцинов осталась



Табл. 4. Форма искривления полового члена; 1-я группа — ЭУВТ; 2-я группа — ЭУВТ+АОТ
Table 4. The shape of the curvature of the penis; group 1-я — ESWT; group 2-я — ESWT+PRP

Форма искривления ПЧ The shape of the curvature of the penis	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Общее число наблюде- ний The total number
Дорсальная девиация <i>Dorsal deviation</i>	10 (50%)	10 (50%)	20 (50%)
Дорсо-латеральная девиация <i>Dorso-lateral deviation</i>	0 (0 %)	3 (15%)	3 (7,5%)
Латеральная девиация <i>Lateral deviation</i>	8 (40%)	5 (25%)	13 (32,5%)
Отсутствие девиации <i>Absence of deviation</i>	2 (10%)	2 (10%)	4 (10%)

Примечание. 1 группа — ЭУВТ; 2 группа — АОТ и процедуры ЭУВТ.
Notes. Group 1 — ESWT; Group 2 — PRP and ESWT procedures.

неизменной. Однако наблюдалось уменьшение межквартильного интервала, а также максимального и минимального значений ($p = 0,530768$).

У 1 мужчины с идиопатической формой БП наблюдалось ухудшение состояния, проявившееся в форме «песочных часов» полового члена и увеличении угла искривления. Этот пациент был наиболее «тяжелым» случаем, с множественными кальцинатами размером от 7 до 10 мм и зоной фиброза площадью 264,16 мм² по данным УЗИ до лечения. У него были выраженные симптомы БП, что подтверждалось результатами опросника PDQ (15 баллов) и визуально-аналоговой шкалой при эрекции (3 балла). Однако при контрольном обследовании после лечения у данного пациента зона фиброза уменьшилась до 108,1 мм², а множественные кальцинаты фрагментировались, сократившись до размеров от 3 мм до 7,1 мм. Несмотря на деформацию полового члена, напоминающую «песочные часы», симптомы БП практически полностью исчезли, что подтверждается снижением показателей PDQ до 8 баллов и ВАШ при эрекции до 0 баллов. Пациент субъективно отметил значительное улучшение состояния после проведенной терапии.

В 7 случаях (35%) верифицирована эректильная дисфункция. МИЭФ-5 возрос с 12 баллов (IQR% 905-15,25) до 19 (IQR% 19-20,75) ($p = 0,001625$). Профиль половых отношений с 2 баллов (IQR% 1-2) улучшился до 4 баллов (IQR% 3-4,75) ($p = 0,001366$). Согласно опроснику шкалы твердости эрекции, было зафиксировано улучшение эректильной функции. До лечения показатель составлял 1 балл (IQR% 1-1,75), а после терапии увеличился до 3 баллов (IQR% 3-3) ($p = 0,001581$). PSV по правой кавернозной артерии повысился с 25 см/с (IQR% 15,1-27,975) до 36,1 см/с (IQR% 27,675-44,125) ($p = 0,035006$), а RI с 0,84 (IQR% 0,755-0,885) до 0,92 (IQR% 0,868-0,983) после окончания лечения ($p = 0,046670$). Значимой динамики

концентрации общего тестостерона крови не было ($p = 0,277439$). Согласно опроснику GAQ, все пациенты отметили улучшение эректильной функции.

При межгрупповом анализе на основании ВАШ при эрекции и ВАШ при половом контакте к 60-му дню исследования отмечается значимая разница в группе 2 в отношении группы 1 ($p < 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно). Напротив, результаты PDQ не показали разницы между двумя методами терапии ($p = 0,138$). Также значимой разницы не обнаружено между исследуемыми группами в отношении размера и количества кальцинатов ($p = 0,796$ и $p = 0,846$ соответственно). Важно отметить, что в группе, подвергавшейся комбинированной терапии АОТ и ЭУВТ, размер фиброзной бляшки уменьшился по сравнению с группой, получавшей только ЭУВТ ($p = 0,003$). В обеих группах отмечается равнозначное изменение угла искривления ($p = 0,5$). Было принято решение отказаться от сравнения результатов воздействия методов лечения на сопутствующую эректильную дисфункцию из-за недостаточного объема выборки.

Обсуждение

Данная работа, проведенная с участием 40 пациентов, подтверждает положительные выводы нашего предварительного исследования. Основные задачи исследования, а именно изменение степени искривления ПЧ, размера фиброзной бляшки, купирование болевого синдрома — были успешно решены. В обеих группах, согласно ВАШ при эрекции и во время полового акта, PDQ, пациенты отметили значимое купирование симптомов болезни Пейрони. При межгрупповом анализе комбинированное применение АОТ и ЭУВТ оказалось более эффективным в снятии болевого синдрома ($p < 0,001$).



Согласно УЗИ, в обеих группах зафиксировано уменьшение количества и размеров фиброзной трансформации ПЧ. Однако комбинированное применение АОТ+ЭУВТ по отношению к монотерапии эффективнее лизирует площадь фиброза ($p = 0,003$). Угол эректильной деформации равнозначно уменьшается в обеих группах ($p = 0,5$).

За последние пять лет было проведено несколько исследований, посвященных роли минимально инвазивных методов лечения болезни Пейрони [26]. Терапевтический спектр БП очень разнообразен. Начиная с пероральных методов лечения (НПВС, антифибротические, антиоксидантные препараты, эректогенные лекарственные средства), которые более эффективны в активной фазе заболевания, и заканчивая более инвазивными инъекциями в область поражения или хирургическими процедурами, такими как пликация полового члена, иссечение бляшек и трансплантация, имплантация протеза полового члена. Существует также механическая терапия (тракционная терапия, вакуумная терапия) [17], которая представляет собой консервативное лечение для устранения боли в половом члене и поддержания длины полового члена. Но, как и говорилось выше — данные неоднозначны [7, 17].

В последние годы появились новые методы лечения. Эти менее инвазивные и нетрадиционные методы лечения [27] включают АОТ, гиалуроновую кислоту (ГК), комбинированную терапию АОТ и ГК, экстракорпоральную ударно-волновую терапию, терапию стволовыми клетками, микофенолат мофетил (MMF) и H-100 согласно EAU guidelines 2024 [6].

В отношении ЭУВТ при болезни Пейрони все же накоплено большее количество работ, из них 4 РКИ [18]. Мета-анализ на основании обследования 151 пациента показал, что ЭУВТ способствует значительному уменьшению размера бляшек ($p = 0,02$) и купированию болевого синдрома ($p = 0,0008$). Однако значимого эффекта в отношении угла искривления ПЧ, эректильной функции не отмечено.

Напротив, L. Spirito и соавт. (2024) [19] за 10-летнее наблюдение на 194 пациентах показали, что ЭУВТ уменьшает искривление ПЧ ($p < 0,05$) через 3 и 12 месяцев и отсроченно стабилизируется. МИЭФ-5 улучшается через 3 месяца, стабилизируется через 12 месяцев, в долгосрочной перспективе значимо ухудшается [19].

Мы проведем сравнение с данными по применению АОТ более подробно. E.L. Matz и соавт. (2018) [18] изучили эффективность инъекций АОТ пациентам с БП ($n = 17$), в среднем по 2,1 инъекции. Показатели МИЭФ-5 увеличились в среднем на 4,14 балла у всех пациентов с БП, при этом эректильная функция

улучшилась на 80%. 80% пациентов сообщили о субъективном улучшении степени искривления [18].

Была применена комбинация АОТ с КГ, об этом сообщается в исследовании R.Virag и соавт. (2016) [29], на большой выборке ($n = 90$). Авторы отметили уменьшение угла искривления в среднем на $18,08^\circ$ за 2 месяца, уменьшение их деградации, улучшение эрекции и повышение сексуальной активности. Ограничения исследования: в исследовании отсутствовала контрольная группа [29, 30].

Описан I. Marcovici (2018) [31] клинический случай лечения БП с помощью АОТ. Проведено 2 инъекции АОТ в точку максимального искривления ПЧ, назначена ежедневная ЛОД-терапия в домашних условиях. Спустя 2 месяца угол искривления ПЧ был значительно уменьшен с 20% до 0% [31].

A.S. Zugail и соавт. (2024) [32] изучили одновременное перкутанное игольное туннелирование с инъекцией АОТ. Основным результатом было улучшение искривления с медианным процентным исправлением $-44,40\%$ ($p = 0,001$). В исследовании также отсутствовала контрольная группа [32].

C. Achraf и соавт. (2022) [33] также отметили значимый эффект действия АОТ в отношении уменьшения угла искривления ПЧ ($p < 0,001$), улучшение ЭФ согласно МИЭФ-5 ($p < 0,05$) и увеличение размера полового члена ($p = 0,0292$). В исследовании также отсутствовала контрольная группа [33].

B.R. Ledesma и соавт. (2024) [34] провели плацебо-контролируемое исследование. 41 пациент были разделены на 2 группы, где в группе PRP-плацебо (группа А) выполнили 2 инъекции АОТ раз в 15 дней, далее им вводили 0,9% физиологический раствор также дважды с интервалом 15 дней. Обратная схема была проведена в плацебо-PRP группе (группа В). Оценка боли во время лечения не выявила существенной разницы между группами ($p = 0,52$). Однако за шесть месяцев средний балл PDQ в группе А снизился незначимо ($p = 0,098$), а в группе В — напротив ($p = 0,020$). Это обусловлено временем действия АОТ на болевой синдром. Обратный временной эффект наблюдается в отношении действия на угол искривления — значимые результаты получены в группе А, на 6-й месяц. Данный тезис объясняется отсроченным эффектом в отношении моделирования ткани полового члена при применении технологий регенеративной медицины. Значимых изменений в показателях МИЭФ не наблюдалось [34].

A. Schirmann и соавт. (2022) [35] у 17 пациентов с БП выполнили 3 инъекции АОТ с интервалом в 15 дней. Через три месяца после лечения все три домена PDQ значительно улучшились ($p = 0,002$; $p = 0,015$; $p = 0,017$ соответственно). Также значимо



уменьшилось искривление ПЧ ($p = 0,007$) и возросла балльность МИЭФ-5 ($p < 0,05$) [35].

А. Karakose A. и соавт. (2023) [36] применили АОТ в комбинации с ЭУВТ, а также ингибиторами ФДЭ-5 типа на 82 пациентах и сравнили с группой, которая получала витамин Е, колхицин, ингибиторы ФДЭ-5 типа. Авторы получили значимое уменьшение фиброзных бляшек по данным УЗИ, угол искривления ПЧ, ВАШ, также пациенты отметили значимый эффект на основании МИЭФ-5 [36].

При сравнении результатов собственного текущего исследования и других ученых [18, 19, 28–36] прослеживаются единые заключения в отношении эффективного купирования болевого синдрома, уменьшение площади бляшки, угла искривления, как при использовании ЭУВТ, так и АОТ. Есть определенные трудности в отношении принятия унифицированного протокола приготовления и применения АОТ, количества сеансов ЭУВТ, количества ударов и настраиваемых параметров. Ограничением нашего текущего исследования является отсутствие

группы плацебо, количество пациентов. Вероятно, для будущего протокола следует рассмотреть дизайн В. R. Ledesma и соавт. (2024) [34].

Заключение

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия в виде монотерапии, а также в виде комбинации с аутоплазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, оказывают определенно значимый эффект на облегчение симптомов болезни Пейрони, болевого синдрома во время эрекции и/или полового акта, а также способствуют уменьшению фиброзной бляшки и кальцинатов. Комбинированное применение методов более эффективно в отношении купирования болевого синдрома, лизирования фиброзной бляшки. Как безопасное и эффективное лечение, АОТ и ЭУВТ по-прежнему заслуживают внимания научного сообщества. Нужно большее количество клинических, контролируемых исследований для более точной оценки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Al-Thakafi S., Al-Hathal N. Peyronie's disease: a literature review on epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis and work-up. *Transl Androl Urol* 2016;5(3):280-9. DOI: 10.21037/tau.2016.04.05.
2. Nehra A., Alterowitz R., Culkin D.J. et al. Peyronie's Disease: AUA Guideline. *J Urol* 2015;194(3):745-753. DOI:10.1016/j.juro.2015.05.098.
3. Епифанова М.В., Костин А.А., Гамеева Е.В. и соавт. Генетические предикторы болезни Пейрони: обзор литературы. *Андрология и генитальная хирургия* 2023;24(3):23-32. DOI:10.17650/2070-9781-2023-24-3-23-32. [Epifanova M.V., Kostin A.A., Gameeva E.V., Ikonova K.R., Artemenko S.A., Epifanov A.A., Chernykh V.B. Genetic predictors of Peyronie's disease: review. *Andrology and Genital Surgery* 2023;24(3):23-32. DOI:10.17650/2070-9781-2023-24-3-23-32. (In Russ.)].
4. Mulhall J.P., Creech S.D., Boorjian S.A. et al. Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening. *J Urol* 2004;171(6 Part 1):2350–2353.
5. Culha M.G., Erkan E., Cay T. et al. The effect of platelet-rich plasma on Peyronie's disease in rat model. *Urol Int* 2019;102:218–23. DOI: 10.1159/000492755.
6. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
7. Chung E., Ralph D., Kagioglu A. et al. Evidence-based management guidelines on Peyronie's disease. *J Sex Med* 2016;13:905–23. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.04.062.
8. Chong W., Tan R.B.W. Injectable therapy for Peyronie's disease. *Transl Androl Urol* 2016;5:310–7. DOI: 10.21037/tau.2016.03.15.
9. Levine L.A., Costabile R.A. Is intralesional verapamil effective therapy for Peyronie's disease? *J Urol* 2012;188:704–6. DOI: 10.1016/j.juro.2012.06.068.
10. Milam D.F. Intralesional interferon- α 2b improves penile curvature in Peyronie's disease. *J Urol* 2015;194:1533. DOI: 10.1016/j.juro.2015.06.096.
11. Zucchi A., Costantini E., Cai T. et al. Intralesional injection of hyaluronic acid in patients affected with Peyronie's disease: preliminary results from a prospective, multicenter, pilot study. *Sex Med* 2016;4:e85–90. DOI: 10.1016/j.esxm.2016.01.002.
12. Russo G.I., Cacciamani G., Cocci A. et al. Comparative Effectiveness of Intralesional Therapy for Peyronie's Disease in Controlled Clinical Studies: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Sex Med* 2019;16(2):289-299. DOI:10.1016/j.jsxm.2018.12.011.
13. Muñoz-Rangel C.A., Fernandez-Vivar E., Bañuelos-Gallo R.A. et al. Minimally Invasive Therapy Using Intralesional OnabotulinumtoxinA in Peyronie's Disease. *Urol J* 2015;12(2):2105-2110. PMID: 25923158.
14. Carson C.C., Sadeghi-Nejad H., Tursi J.P. et al. Analysis of the clinical safety of intralesional injection of collagenase Clostridium histolyticum (CCH) for adults with Peyronie's disease (PD). *BJU Int* 2015;116:815–22. DOI: 10.1111/bju.13120.
15. Hellstrom W.J., Kendirci M., Matern R. et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol* 2006;176(1):394–398. DOI:10.1016/S0022-5347(06)00517-9.
16. Alizadeh M., Karimi F., Fallah M.R. Evaluation of verapamil efficacy in Peyronie's disease comparing with pentoxifylline. *Glob J Health Sci* 2014;6(7 Spec No):23-30. DOI:10.5539/gjhs.v6n7p23.
17. Bella A.J., Lee J.C., Grober E.D. et al. 2018 Canadian Urological Association guideline for Peyronie's disease and congenital penile curvature. *Can Urol Assoc J* 2018;12(5):E197-E209. DOI: 10.5489/cuaj.5255.
18. Wang X., Liu H., Tang G. et al. Updated recommendations on the therapeutic role of extracorporeal shock wave therapy for peyronie's disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2023; 145. DOI:10.1186/s12894-023-01320-8.
19. Spirito L., Manfredi C., La Rocca R. et al. Long-term outcomes



- of extracorporeal shock wave therapy for acute Peyronie's disease: a 10-year retrospective analysis. *Int J Impot Res* 2024; 36: 135–139 (2024). DOI:10.1038/s41443-023-00673-w.
20. Porst H. Review of the Current Status of Low Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy (Li-ESWT) in Erectile Dysfunction (ED), Peyronie's Disease (PD), and Sexual Rehabilitation After Radical Prostatectomy With Special Focus on Technical Aspects of the Different Marketed ESWT Devices Including Personal Experiences in 350 Patients. *Sex Med Rev* 2021;9(1):93–122. DOI:10.1016/j.sxmr.2020.01.006.
 21. Alkandari M.H., Touma N., Carrier S. Platelet-Rich Plasma Injections for Erectile Dysfunction and Peyronie's Disease: A Systematic Review of Evidence. *Sex Med Rev* 2022;10(2):341–352. DOI: 10.1016/j.sxmr.2020.12.004.
 22. Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003;83:835–70. DOI:10.1152/physrev.2003.83.3.835
 23. Galliera E., Corsi M.M., Banfi G. Platelet rich plasma therapy: inflammatory molecules involved in tissue healing. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012;26:35S–42S. PMID: 23648197.
 24. Способ лечения болезни Пейрони. Патент на изобретение РФ №. 2741196. Москва. 22 января 2021. // Бюллетень № 19 от 06.07.2020г. [Method of treating Peyronie's disease. Patent granted Russian Federation No. 2741196. Moscow, January 22, 2021. // Bulletin No. 19 of July 6, 2020. (In Russ.)].
 25. Епифанова, М.В. Применение технологий регенеративной медицины при сексуальной дисфункции и нарушении фертильности у мужчин : дис. ... д-р. мед. наук : 3.1.13 / Епифанова Майя Владимировна. — М., 2021. — 400 с. [Epifanova, M.V. Application of regenerative medicine technologies in sexual dysfunction and fertility disorders in men: doctoral thesis in medical sciences : 3.1.13 / Epifanova Maya Vladimirovna. — Moscow, 2021. — 400 p. (In Russ.)].
 26. Farrell M.R., Ziegelmann M.J., Levine L.A. Minimally invasive therapies for peyronie's disease: the current state of the art translational andrology and urology. *Translational Andrology and Urology* 2020;9(Suppl 2):S269–S283. DOI:10.21037/tau.2019.08.06.
 27. Aditya I., Kwong J.C.C., Krakowsky Y. et al. Non-conventional therapies for Peyronie's disease: what is the evidence for efficacy? *Transl Androl Urol* 2020;9(Suppl 2):S295–S302. PMID: 32257870; PMCID: PMC7108993.
 28. Matz E.L., Pearlman A.M., Terlecki R.P. Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions. *Investig Clin Urol* 2018;59(1):61–65. DOI:10.4111/icu.2018.59.1.61.
 29. Virag R., Sussman H. 011 ultrasound guided treatment of Peyronie's disease with plasma rich platelets (PRP) and hyaluronic acid (HA). *J Sex Med* 2016;13(5):S5–S6. DOI:10.1016/j.jsxm.2016.02.013.
 30. Virag R., Sussman H., Lambion S. et al. Evaluation of the benefit of using a combination of autologous platelet rich-plasma and hyaluronic acid for the treatment of Peyronie's disease. *Sex Health* 2017; 1(1): 1–8.
 31. Marcovici I. PRP and Correction of Penile Curvature (Peyronie's Disease). *The American Journal of Cosmetic Surgery* 2019; 36(3):117–120.
 32. Zugail A.S., Alshuaibi M., Lombion S. et al. Safety and feasibility of percutaneous needle tunneling with platelet-rich plasma injections for Peyronie's disease in the outpatient setting: a pilot study. *Int J Impot Res* 2024;36: 140–145. DOI:10.1038/s41443-023-00744-y.
 33. Achraf C., Abdelghani P.A., Jihad P.E.A. Platelet-rich plasma in patients affected with Peyronie's disease. *Arab J Urol* 2022;21(2):69–75. DOI: 10.1080/2090598X.2022.2135284.
 34. Ledesma B.R., Velasquez D.A., Egemba C. et al. A phase 2 randomized, placebo-controlled crossover trial to evaluate safety and efficacy of platelet-rich plasma injections for Peyronie's disease: clinical trial update. *Int J Impot Res* 2024. DOI:10.1038/s41443-024-00844-3.
 35. Schirmann A., Boutin E., Faix A. et al. Tolerance and efficacy of platelet-rich plasma injections in Peyronie's disease: Pilot study. *Prog Urol* 2022;32(12):856–861. DOI:10.1016/j.purol.2022.05.004.
 36. Karakose A., Yitgin Y. A new alternative approach to management of acute phase Peyronie's disease: low intensity extracorporeal shockwave therapy and platelet-rich plasma. *Minerva Urol Nephrol* 2023. 76(3):367–72. DOI:10.23736/S2724-6051.23.05458-7.

Вклад авторов

М.В. Епифанова: консультирование пациентов, выполнение диагностических и лечебных процедур, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи;
А.А. Костин: научное редактирование текста статьи, научное консультирование;
С.А. Артеменко: сбор данных для анализа, написание и редактирование текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
А.А. Епифанов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

M.V. Epifanova: consulting patients, performing diagnostic and treatment procedures, data collection for analysis, analysis of the data obtained, article writing, editing of the article;
A.A. Kostin: scientific editing of the article, scientific consulting;
S.A. Artemenko: data collection for analysis, article writing, editing of the article, review of publications on the topic of the article;
A.A. Epifanov: article writing, editing of the article, review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Епифанова / M.V. Epifanova: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>
А.А. Костин / A.A. Kostin: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>
С.А. Артеменко / S.A. Artemenko: <https://orcid.org/0000-0002-3630-9427>
А.А. Епифанов / A.A. Epifanov: <https://orcid.org/0000-0003-4111-6037>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Нет. **Funding.** None.