

Медицинские аспекты здоровья мужчины Медичні аспекти здоров'я чоловіка

Журнал для врача-практика

Учрежден в марте 2011 г. Периодичность издания – 4 выхода в год

№ 1 (11) 2014

Содержание

УРОЛОГИЯ

- Медикаментозное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы**
Обзор конференции
В.П. Стусь, С.П. Пасечников 14
- Новый взгляд на застосування препарату Вітапрост у пацієнтів із захворюваннями передміхурової залози**
А.І. Бойко, М.Д. Соснін, А.О. Губарь 29
- Неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів: різні терапевтичні підходи** 34
- Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: три стороны одной проблемы**
И.А. Тюзиков, С.Ю. Калинин, Л.О. Ворслов, Ю.А. Тишова 37
- Тканевая инженерия в урологии** 44
- Роль і місце нетрадиційних лікарських засобів у медикаментозній терапії доброякісної гіперплазії передміхурової залози**
Інтерв'ю з С.П. Пасечниковим 48

СЕКСОЛОГИЯ

- Систематический обзор причин и подходов к лечению вторичной эякуляторной дисфункции** 21

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

- Остеопороз у мужчин. Особенности диагностики и лечения**
А.Н. Беловол, И.И. Князькова 5
- Клинические аспекты, диагностика и терапия эритроплазии Кейра**
В.А. Савоськина 52
- Современные возможности лабораторной диагностики акромегалии и синдрома Кушинга как факторов мужского бесплодия**
О.В. Рыкова 57

ПУТЕШЕСТВИЕ В ИСТОРИЮ

- Вбиральні: історичні, культурні та медичні аспекти** 64

ЮРИДИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ

- С.А. Кубанский** 72

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

- Анонсы** 13, 47, 51, 56, 71
- Книжная полка** 73

Медицинские журналы для лікаря-практика

Рациональная
фармакотерапия
96488
<http://rpht.com.ua>



Нейро News:
психоневрология
и нейропсихиатрия
96489
<http://neuro.health-ua.com>

Практична
ангіологія
94976
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна
імунологія.
Алергологія.
Інфектологія
94977
<http://kiai.com.ua>

Острые
и неотложные
состояния
в практике врача
95403
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий лікар
37812
<http://d-l.com.ua>

Медицинские
аспекты
здоровья женщины
95404
<http://mazg.com.ua>



Медицинские
аспекты
здоровья мужчины
89519
www.mazm.com.ua

Адреса:
вул. Світлицького, 35а,
м. Київ, 04123
Тел.: 044 391-31-40

Учредитель

Игорь Иванченко

Руководитель проекта

Татьяна Артюнина

Издатель

ООО «Медицинские аспекты
здоровья человека»

Генеральный директор

Анастасия Чаплыженко

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Отдел рекламы

Владислав Калиниченко
Kalinichenko@id-zu.com

Шеф-редактор

Мария Арефьева
m_arefyeva@inbox.ru
arefyeva@id-zu.com

Ответственный секретарь

Алла Яворская

Медицинские редакторы

Марина Малей
Ольга Жигунова

Литературные редакторы

Алла Яворская
Ирина Волошук

Дизайн/верстка

Елена Заболотная

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел подписки

(044) 391-31-40
ragubec@id.zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 14098-3069Р от 19.05.08

Подписано в печать 14.03.14

Заказ № 14/03

Печать — ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим».

03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,
не разделяя точки зрения авторов.

За достоверность фактов, цитат, имен,
географических названий и иных сведений
отвечают авторы.

Материалы с пометкой публикуются
на правах рекламы.

Пометка используется для публикаций
рекламного характера, содержащих
информацию о медицинских лабораториях,
услугах медицинских клиник, медицинской
аппаратуре, иных, в т.ч. лекарственных,
средствах, которые не внесены в перечень
запрещенных к рекламированию.

Публикации с пометкой содержат
информацию о лекарственных средствах
и предназначены для медицинских
и фармацевтических работников.
Правовой режим информации, изложенной
в этом издании или предоставленной для
распространения на специализированных
мероприятиях по медицинской тематике,
в первую очередь определяется Законом
Украины от 04.04.1996 г. № 123/96ВР
«О лекарственных средствах». Ответственность
за содержание рекламных и информационных
материалов несут лица, подавшие указанные
материалы для размещения в журнале.

Перепечатка материалов допускается только
с разрешения редакции.

Защищено авторским правом.

Рукописи не возвращаются.

Адрес редакции:

04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж
тел/факс: (044) 391-31-41

© Иванченко И.Д., 2006

Редакционная коллегия

Берагзе Тина Игоревна

психиатр, психотерапевт, медицинский психолог,
президент Международного центра «Психическое здоровье»,
директор по международным связям Ассоциации психиатров Украины

Бойко Николай Иванович

д.мед.н., профессор кафедры урологии Национального медицинского
университета им. А.А. Богомольца,
президент Украинской ассоциации андрологии и сексуальной медицины

Веропотвелян Петр Николаевич

к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека
Республиканского центра медицинской генетики и пренатальной диагностики,
г. Кривой Рог

Возианов Сергей Александрович

член-корреспондент НАМН Украины, д.мед.н., профессор,
директор ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

Гаврилюк Анна Мирославовна

к.б.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии
Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого

Горпинченко Игорь Иванович

д.мед.н., профессор, генеральный директор Украинского
института сексопатологии и андрологии, руководитель клиники
сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины»,
президент Ассоциации андрологов и сексологов Украины

Иванов Дмитрий Дмитриевич

д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной
терапии Национальной медицинской академии последипломного образования
им. П.Л. Шупика

Князькова Ирина Ивановна

д.мед.н., профессор кафедры клинической фармакологии
Харьковского национального медицинского университета

Лутай Михаил Илларионович

д.мед.н., профессор, руководитель отдела атеросклероза и ишемической болезни
сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины»

Мавров Геннадий Иванович

д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и ВИЧ/СПИДа
ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьковская
медицинская академия последипломного образования

Пасечников Сергей Петрович

д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Национального медицинского
университета им. А.А. Богомольца, заведующий отделом воспалительных
заболеваний ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

Переверзев Алексей Сергеевич

д.мед.н., профессор кафедры урологии
Харьковской медицинской академии последипломного образования

Пирогов Виктор Алексеевич

д.мед.н., профессор, заведующий лабораторией нейроурологии
ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

Рагченко Владимир Александрович

д.мед.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института
патологии позвоночника и суставов им. М.И. Ситенко НАМН Украины

Стаховский Эдуард Александрович

д.мед.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом пластической и
реконструктивной онкоурологии Национального института рака НАМН Украины

Тронеко Николай Дмитриевич

академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины,
д.мед.н., профессор, директор Института эндокринологии и обмена веществ
им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины

Яворская Валентина Алексеевна

д.мед.н., профессор кафедры невропатологии и нейрохирургии
Харьковской медицинской академии последипломного образования

Остеопороз у мужчин.

Особенности диагностики и лечения

А.Н. Беловол, академик НАМН Украины, д.мед.н., заведующий кафедрой

И.И. Князькова, д.мед.н., профессор

Кафедра клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Рассмотрены вопросы эпидемиологии остеопороза у мужчин и основные принципы диагностики заболевания, основанные на данных оценки клинических проявлений, анамнестических сведений, включая целенаправленный скрининг. Подробно описаны методы инструментального и лабораторного обследования пациентов, а также различные варианты денситометрии, позволяющей проводить количественное определение костной плотности в различных участках скелета. Показана роль двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии как ведущего метода в определении МПКТ центрального скелета (позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей) и ее снижения с точностью до 2-6%. Представлены биохимические маркеры костного метаболизма, а также суммирован перечень лабораторных показателей, определение которых улучшает диагностику остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, диагностика, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, маркеры костного метаболизма.

Термин «остеопороз» впервые появился во Франции в начале 20-х годов XIX в. как общее описание патологии кости. Традиционно его возникновение ассоциируется с французским патологоанатомом Jean Lobstein, открывшим несовершенный остеогенез и использовавшим для описания поврежденной кости человека греческое слово *osteon*, к которому он добавил *poros* (маленькая дыра). В 1891 г. немецкий патологоанатом Frederic von Recklinghausen описал поражения скелета сразу при двух эндокринных заболеваниях: характерные изменения костной ткани – фиброзный остейт – при повышенной функции паращитовидных желез и множественные переломы у женщины с длительно нелеченым тиреотоксикозом. Затем в 1932 г. нейрохирург Harvey Cushing обобщил данные восьми пациентов с центральным ожирением, нарушением углеводного обмена, аменореей, эмоциональной лабильностью, гипертонией и остеопорозом [1]. Это было первое описание глюкокортикоидного остеопороза как одного из типичных признаков эндогенного гиперкортицизма, который в наши дни стал одной из самых частых причин вторичного остеопороза в связи с широким распространением глюкокортикоидной терапии [2]. Позднее, в 1941 г. американский эндокринолог Fuller Albright описал классический постменопаузаль-

ный остеопороз и предположил существование ассоциации с дефицитом эстрогенов [3].

Эпидемиология. Долгие годы остеопороз и остеопоротические переломы рассматривались как патология, характерная для женщин в постменопаузе и у мужчин пожилого возраста [4, 5]. Это позволяет объяснить, почему данному заболеванию уделялось недостаточное внимание среди лиц мужского пола. Однако с увеличением продолжительности их жизни было доказано, что заболеваемость и распространенность переломов у мужчин не очень отличается от таковой у женщин, и аналогичные уровни этих показателей отмечаются примерно на 10 лет позже. При этом заболеваемость и смертность, связанные с переломами и их лечением (хирургическим) среди мужского населения значительно выше, чем у женщин [6].

В настоящее время остеопороз у мужчин общепризнанно считается важной и возрастающей проблемой здравоохранения. Согласно данным многочисленных отчетов ВОЗ, в структуре хронических заболеваний по социально-экономической и медицинской значимости остеопороз занимает стабильно четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Так, в многоцентровом исследовании The Risk Communication Institute [7]

установлено, что риск смерти от остеопоротических переломов сопоставим с таковым при инфаркте миокарда и составляет 1/1000 человек населения. В то же время следует подчеркнуть, что у большинства мужчин это заболевание остается невыявленным, а среди пациентов с установленным диагнозом процент лиц, получающих эффективное лечение, очень низок [8, 9].

Остеопороз определяется примерно у 4-6% мужчин в возрасте старше 50 лет, а остеопения значительно чаще – в 33-47% случаев [10]. По данным шведских исследователей, проводивших сравнение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в области шейки бедра с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) среди мужчин и женщин, частота остеопороза у мужчин была более высокой в возрастной группе от 70 до 85 лет. Так, у 34,7% человек указанной когорты были выявлены критерии остеопороза и почти у 47% мужчин старше 50 лет была определена остеопения [11]. Продемонстрировано, что в Москве остеопения определяется у 43-44% населения, остеопороз шейки бедренной кости – у 19,1% женщин и 17,3% мужчин, в поясничном отделе позвоночника – у 21 и 11,5% соответственно. По данным ряда стран, в группах повышенного риска остеопороза (в возрасте ≥ 50 лет) нормальные уровни МПКТ отмечены у 25 и 33% женщин и мужчин соответственно.

В ходе исследований установлено, что треть всех переломов проксимального отдела бедра приходится на долю мужского населения, что обуславливает высокий уровень инвалидизации и преждевременной смертности [12]. Статистических данных о частоте переломов позвонков у мужчин имеется меньше. Согласно результатам многоцентрового европейского исследования European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS), распространенность их в возрасте 50 лет и старше составляла 12,2% у мужчин и 12% у женщин [13]. Частота переломов позвонков повышалась с возрастом у лиц обоего пола, но у женщин этот показатель был более значительным. Как свидетельствуют результаты исследования European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) [14], стандартизированная по возрасту частота переломов позвонков у мужчин весьма высокая и достигает 50% от уровня, установленного для женщин.

Несмотря на более низкую распространенность переломов, смертность после них, в т.ч. после перелома шейки бедра, у мужчин выше, чем у женщин. Так, госпитальная смертность после переломов бедра у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин [15], а общая летальность в течение первого года после перелома составляет 30-50%, в то время как у женщин – около 20% [16]. Возможно, это связано с тем, что переломы у мужчин происходят на 10 лет позже, чем у женщин,

и ассоциируются с более высокой частотой сопутствующих заболеваний [4]. Кроме того, более половины мужчин, перенесших переломы бедра, инвалидизированы в существенно большей степени в связи с сильной болью и нуждаются в помощи при передвижении [17].

Возраст, в котором начинается потеря костной массы, точно не определен, но считается, что это происходит на третьем десятилетии жизни у лиц обоего пола. Скорость потери МПКТ у мужчин составляет 0,3-0,5% в год и сохраняется такой в течение жизни. У женщин процесс снижения МПКТ более сложный. До менопаузы она снижается на 0,7-1,3% в год, в первые 5-10 лет после наступления менопаузы потеря МПКТ ускоряется до 2-3%, а затем вновь стабилизируется на уровне 1% в год [18]. Имеются данные о том, что у пожилых мужчин потеря МПКТ составляет 1% в год [19], и один из пяти мужчин на протяжении жизни переносит остеопоротический перелом [20].

Пиковая костная масса зависит от многих факторов, включая наследственность, питание, физическую активность, гормональные изменения. Недостаточное питание и особенно недостаточное потребление кальция в детском и подростковом возрасте относится к числу очень важных причин развития остеопороза в зрелом возрасте как у женщин, так и у мужчин [21]. Гормональные факторы оказывают существенное влияние на протяжении всей жизни. В подростковом возрасте они незаменимы в процессах формирования пиковой костной массы. Андрогены влияют на минеральный обмен, способствуя отложению кальция на костной белковой матрице. Эстрогены повышают включение кальция и фосфора в основное вещество кости и способствуют увеличению ее массы. В пубертатном возрасте эстрогенам принадлежит ведущая роль в процессе дифференцировки костного скелета. Основные эффекты андрогенов на костную ткань опосредованы их периферической конверсией в эстрогены (рисунок). Тестостерон стимулирует периостальное растяжение, эстрадиол оказывает дуальный эффект на аппозицию костной ткани. Действие эстрадиола на надкостницу может также привести к непрямым изменениям инсулиноподобного фактора роста 1.

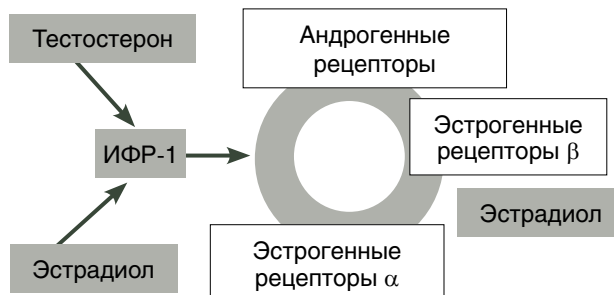


Рисунок. Модель влияния половых гормонов на кость [22]

Половые стероиды оказывают непосредственное влияние на ростовые зоны. Кроме того, они способствуют повышению секреции соматотропного гормона, вызывая пубертатное ускорение роста (до 10-15 см/год) [23]. И далее, на протяжении всей жизни, половые стероиды поддерживают прочность костей и стимулируют образование новой костной ткани. У здоровых взрослых мужчин ежедневно вырабатывается примерно 30-50 мкг эстрадиола. При этом около 10-20% гормона синтезируется непосредственно в яичках, а остальные 80-90% образуются из тестостерона в периферических тканях, богатых ароматазой (жировая и мышечная ткань, головной мозг, печень, костная ткань) [24]. Ежедневная продукция эстрогенов у здоровых взрослых мужчин обуславливает уровень эстрадиола в сыворотке в диапазоне 66-147 пмоль/л (18-40 пг/мл) [25]. В то же время этот уровень в 10 раз ниже, чем у женщин аналогичного возраста [25]. Установлено, что с возрастом у мужчин постепенно снижаются концентрации всех фракций эстрогенов [26], что коррелирует с возрастным снижением тестостерона [27]. При этом уровень эстрадиола у мужчин остается в 2 раза выше, чем у женщин в период постменопаузы, у которых он варьирует в диапазоне от 36 до 73 пмоль/л (10-20 мкг/мл) [28]. Итак, у здоровых пожилых мужчин в процессе старения наблюдается относительный дефицит эстрогенов. При этом продолжает синтезироваться достаточное количество андрогенов, часть из которых ароматизируется в эстрогены в периферических тканях [29]. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что уровень эстрадиола в сыворотке крови ассоциируется со степенью выраженности остеопороза у мужчин и что МПКТ непосредственно связана с уровнем эстрогенов, а не тестостерона [30] как у молодых, так и у пожилых мужчин [26].

С точки зрения архитектоники костной ткани гендерные различия можно представить следующим образом. У женщин в результате потери части трабекул отмечается снижение сцепленности между ними, тогда как у мужчин выявляется истончение трабекул, ассоциированное со снижением активности образования остеобластов [31]. Таким образом, благодаря лучшей сохранности микроструктуры губчатой кости у мужчин наблюдается более низкая частота переломов в сравнении с женщинами [31]. Предполагается, что уменьшение массы трабекулярной костной ткани у мужчин происходит после достижения пиковой костной массы и связано со снижением уровня физической активности и биодоступности как мужских, так и женских половых гормонов, способствующих ускорению костного ремоделирования.

Остеопороз у мужчин может быть первичным (идиопатическим, сенильным) или вторичным, основные причины которого представлены ниже.

Причины вторичного остеопороза

1. Заболевания эндокринной системы:

- эндогенный гиперкортицизм (болезнь и синдром Иценко – Кушинга);
- тиреотоксикоз;
- гипогонадизм;
- гипертиреоз;
- сахарный диабет (инсулинозависимый 1-го и 2-го типа);
- гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность.

2. Ревматические заболевания:

- ревматоидный артрит;
- системная красная волчанка;
- анкилозирующий спондилоартрит и др.

3. Заболевания органов пищеварения:

- болезнь Крона;
- неспецифический язвенный колит;
- резецированный желудок;
- хронические заболевания печени.

4. Заболевания почек:

- хроническая почечная недостаточность;
- почечный канальцевый ацидоз;
- синдром Фанкони.

5. Заболевания крови:

- миеломная болезнь;
- талассемия;
- системный мастоцитоз;
- лейкозы и лимфомы.

6. Генетические нарушения:

- несовершенный остеогенез;
- синдром Марфана;
- синдром Элерса – Данлоса;
- гомоцистинурия и лизинурия.

7. Другие заболевания и состояния:

- дефицит кальция;
- иммобилизация;
- овариоэктомия;
- хронические обструктивные заболевания легких;
- алкоголизм;
- нервная анорексия;
- нарушения питания;
- синдром мальабсорбции;
- трансплантация органов.

8. Лекарственные средства, способствующие развитию вторичного остеопороза:

- глюкокортикоиды;
- антиконвульсанты;
- циклоспорин;
- агонисты гонадотропин-рилизинг гормона;
- гепарин;
- метотрексат;
- варфарин;
- литий;
- ингибиторы протонной помпы;
- фенобарбитал;
- ингибиторы обратного захвата серотонина;
- тиазолидиндионы;
- фенитоин;
- алюминийсодержащие антациды;
- тиреоидные гормоны в супрафизиологических дозах.

9. Другие причины:

- курение

Тенденцией нынешнего времени является повышение частоты остеопороза у молодых мужчин. Примерно 30% переломов у них ассоциируется с остеопорозом, основной причиной которого является один из следующих факторов: длительный прием глюкокортикоидов, гипогонадизм, алкоголизм, курение и алиментарный фактор (недостаточное поступление кальция с пищей) и др. Так, в исследовании [32] с участием 31 пациента (средний возраст $32,2 \pm 7$ лет) установлено, что у курящих мужчин МПКТ ниже, чем у тех, которые никогда не курили ($p = 0,042$).

Диагностика

Остеопороз – хроническое прогрессирующее заболевание скелета, приводящее к снижению прочности кости, что обуславливает повышенную хрупкость костей и последующее повышение риска переломов [33]. Прочность кости является интегративным показателем двух наиболее важных составляющих – МПКТ и качества кости (последнюю формируют архитектура, обменные процессы, накопление повреждений, минерализация и т.д.) [34].

Диагностика остеопороза основывается на оценке клинических проявлений, анамнестических сведений, а также результатов инструментального и лабораторного обследования.

Основные составляющие диагностики остеопороза:

- выявление низкотравматичного перелома в анамнезе (в т.ч. боковая рентгенография позвоночника);
- оценка индивидуального 10-летнего риска переломов (по шкале Fracture risk assessment tool, FRAX);
- рентгеновская остеоденситометрия (L1-L4 позвоночника, шеи, бедра, иногда лучевой кости);
- рутинное обследование для дифференциального диагноза.

Жалобы

Остеопороз чаще развивается в позвоночнике, проксимальном отделе бедренных (реже плечевых) костей и дистальных отделах лучевых костей. Клинические проявления остеопороза могут длительное время отсутствовать, и первым признаком являются переломы костей. При этом почти у двух третей пациентов остеопороз протекает бессимптомно даже после компрессионных переломов позвонков, а заболевание диагностируется случайно при проведении рентгеновского обследования по другим причинам [35].

Обычно переломы одного или нескольких позвонков возникают неожиданно: при каш-

ле, поворотах или наклонах туловища, подъеме тяжести – и сопровождаются интенсивной болью в позвоночнике; наиболее частой локализацией являются средний и нижний отделы грудного и верхняя часть поясничного отдела позвоночника. Детализация жалоб позволяет определить наличие боли в спине и/или в ногах, реже в руках, усиливающейся при физической нагрузке, иногда ассоциированной с определенным движением или положением. Боль носит ноющий характер, усиливается после вынужденного пребывания в одном положении или ходьбы. При объективном исследовании отмечается резкая локальная боль в области перелома тела позвонка, что нередко указывает на осевую перегрузку. В дальнейшем боль либо исчезает, либо трансформируется в хроническую тупую боль в спине. Следует отметить, что при повреждении позвонков нет классической формы перелома. При остеопорозе вследствие потери костной ткани происходит сжатие (компрессия) тел позвонков, резко ограничивающее объем движений. Изменения позвоночного столба при остеопорозе имеют ряд важных клинических особенностей. Так, по мере снижения МПКТ тела позвонков деформируются, способствуя появлению трех важных клинических признаков: уменьшение роста, кифосколиотическая деформация в грудном отделе позвоночника и боль в спине.

Еще одним распространенным переломом при остеопорозе является перелом бедра, распространенность которого составляет примерно 15% у женщин и 5% у мужчин старше 80 лет. Как правило, перелом возникает после падений или других травм, но описаны переломы головки бедренной кости вследствие субхондральной недостаточности. Одним из характерных клинических проявлений остеопороза считается перелом дистального отдела предплечья вследствие падения на вытянутую руку или после незначительной травмы [25].

Факторы риска

Существенное значение имеет целенаправленный скрининг пациентов с целью выявления у них факторов риска остеопороза. Эти факторы принято разделять на модифицируемые и немодифицируемые (табл. 1).

Для удобства скрининга в ежедневной клинической практике целесообразно использовать разработанный экспертами ВОЗ международный минутный тест оценки риска остеопороза (табл. 2).

Выявление хотя бы одного фактора риска является серьезным поводом для проведения костной денситометрии и назначения превентивной терапии. Сочетание нескольких факторов риска имеет кумулятивный эффект, т.е. при увеличении их количества риск возрастает.

Таблица 1. Факторы риска остеопороза [36]

Немодифицируемые факторы риска	Модифицируемые факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> • Низкая МПКТ • Женский пол • Возраст старше 65 лет • Белая раса • Семейный анамнез остеопороза и/или переломов у кровных родственников в возрасте старше 50 лет • Предшествующие переломы • Гипогонадизм • Ранняя менопауза • Прием глюкокортикоидов • Длительная иммобилизация 	<ul style="list-style-type: none"> • Низкая физическая активность • Курение • Недостаточное потребление кальция • Дефицит витамина D • Склонность к падениям • Злоупотребление алкоголем • Низкий индекс массы тела и/или • Низкая масса тела

Таблица 2. Международный минутный тест оценки риска остеопороза [36]

Перечень вопросов	Да	Нет
Имелись ли у ваших родителей переломы шейки бедра после незначительной травмы или падения?		
Были ли у вас переломы костей после незначительной травмы или падения?		
Принимали ли вы кортикостероиды в таблетках в течение более 3 мес?		
Уменьшился ли ваш рост более чем на 3 см?		
Злоупотребляете ли вы алкоголем?		
Выкуриваете ли вы более 20 сигарет в день?		
Страдаете ли вы частыми поносами, связанными с такими заболеваниями, как целиакия и болезнь Крона?		
<i>Для женщин</i>		
Развилась ли у вас менопауза в возрасте до 45 лет?		
Прекратились ли у вас менструации более 12 мес назад (исключая беременность)?		
<i>Для мужчин</i>		
Страдали ли вы от эректильной дисфункции, снижения либидо или других проблем, связанных с низким уровнем тестостерона?		

Оценить риск остеопоротических переломов можно с помощью калькулятора FRAX, разработанного экспертной группой ВОЗ (2008), размещенного на сайте (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). Алгоритм учитывает независимые факторы риска остеопороза (возраст, пол, вес, рост, предшествующие переломы, переломы бедра у родственников по первой линии, курение, употребление алкоголя, вторичный остеопороз, прием глюкокортикоидов, наличие ревматоидного артрита) независимо от наличия или отсутствия данных о МПКТ у лиц в возрасте от 40 до 90 лет. Данная методика позволяет без проведения денситометрии выявлять достаточно много пациентов, нуждающихся в лечебно-профилактических мероприятиях, и предоставляет врачу возможность определиться с тактикой ведения больного. При выявлении у пациента низкого риска развития остеопоротических переломов рекомендуют мероприятия по изменению образа жизни; при умеренном риске – определение МПКТ и пересчет риска переломов; при высоком риске – следует сразу начать медикаментозную терапию (нет необходимости определения у больного МПКТ).

Инструментальные методы. Определение МПКТ является общепринятым стандартом для диагностики остеопороза.

Рентгенологический метод широко используется в диагностике остеопороза в клинической практике, однако с его помощью можно обнаружить наличие остеопении только при потере более 30% костной массы, т.е. выявляются только поздние признаки остеопороза. В отсутствие переломов позвонков рентгенография не может быть использована для диагностики или исключения остеопороза в связи с низкой чувствительностью рентгенологического метода. При выявлении на рентгенограммах остеопенического синдрома или выраженного остеопороза следует проводить денситометрическое исследование.

Наиболее широко используют рентгеновскую (γ) и ультразвуковую *денситометрию*. Денситометрия позволяет проводить количественное определение показателей костной плотности в различных участках скелета, выраженные в граммах на 1 см² площади исследованного участка кости. Рентгеновские

денситометры подразделяются на одно- (Single Photon Absorptionmetry, SPA; с рентгеновским источником излучения – Single X-ray Absorptionmetry, SXA) и двухэнергетические (Dual Photon Absorptionmetry, DPA; с рентгеновским источником излучения – Dual Energy X-ray Absorptionmetry, DEXA). В настоящее время DEXA рассматривается как золотой стандарт методов костной денситометрии, поскольку предоставляет возможность определения МПКТ центрального скелета (позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей) и ее снижения с точностью до 2-6%.

В клинической практике у каждого пациента величина МПКТ сравнивается с нормативной базой данных по двум показателям:

1. Сравнение с нормальной пиковой костной массой (Т-критерий) – с типичными значениями для того возраста, в котором МПКТ в определенном участке скелета достигает максимума. Этот возраст для разных отделов скелета различен и колеблется в пределах 20-35 лет, поэтому данный параметр не должен использоваться у детей.

2. Сравнение с возрастной нормой (Z-критерий) – с типичными значениями для данного возраста. Результат выражается в процентах к соответствующей норме, которая принимается за 100%, и в единицах стандартных отклонений от нормы (SD). Именно этот критерий используется для диагностики остеопороза у детей.

Из-за различных методов измерения в зависимости от аппаратуры наиболее приемлемым для оценки МПКТ является использование Т-критерия, который представляет собой количество стандартных отклонений (SD) выше или ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин. Т-критерий уменьшается параллельно с постепенным возрастным уменьшением костной массы. Получаемые при исследовании результаты должны интерпретироваться следующим образом.

Нормальными показателями МПКТ считаются величины Т-критерия до -1 SD от пиковой костной массы. Показатели Т-критерия от -1 до -2,5 SD рассматриваются как наличие остеопении, тогда как величина этого показателя, равная -2,5 SD и ниже, свидетельствует о наличии остеопороза. Уровни Т-критерия, достигающие -2,5 SD и ниже, при наличии у больного в анамнезе одного и более переломов, являются показателями наличия тяжелого остеопороза.

Следует отметить, что диагностическая классификация остеопороза ВОЗ была разработана для постменопаузальных женщин в возрасте

50 лет и старше и не должна применяться для диагностики остеопороза у молодых людей. Так, у мужчин старше 50 лет диагноз остеопороза должен рассматриваться при снижении МПКТ по Т-критерию на 2,5 SD и более. Значения Т-критерия в пределах от -1,5 до -2,5 SD свидетельствует об остеопении. При этом у мужчин моложе 50 лет диагноз остеопороза не может устанавливаться только на основании оценки МПКТ [37].

Несмотря на разработанные критерии оценки МПКТ у мужчин, нет точных данных о наличии у них взаимосвязи между МПКТ и риском переломов. Также недостаточно информации об уровне риска переломов у мужчин и женщин при одних и тех же значениях МПКТ. Установлено, что зачастую переломы у мужчин при низком уровне травмы встречаются при значениях МПКТ, не достигшей уровня остеопороза. Так, в Роттердамском исследовании [38] только 21% переломов периферических костей у мужчин были с показателями МПКТ ниже -2,5 SD по Т-критерию. Такие данные свидетельствуют о необходимости создания более чувствительных показателей для выявления пациентов с повышенным риском переломов.

Костная ультразвуковая денситометрия основана на измерении скорости распространения ультразвуковой волны по поверхности кости, а также измерении рассеивания волны в кости. Указанные параметры отражают эластичность, плотность и жесткость костной ткани. Следует отметить, что костная ультразвуковая денситометрия рассматривается как скрининговый метод, позволяющий выявлять группы риска в отношении развития остеопороза, и не используется для постановки диагноза остеопороза и оценки эффективности терапии [39].

При денситометрической оценке рекомендуется проводить исследование поясничного отдела позвоночника и одной или двух бедренных костей. Денситометрия – наиболее чувствительный метод выявления остеопороза, однако она не подходит для оценки адекватности кратковременного лечения, так как улавливает изменения в плотности костной ткани только через год и более. В этом плане динамическое определение биохимических маркеров костного обмена уже через 3-6 мес после начала лечения антирезорбтивными препаратами может иметь очень большое значение для оценки эффективности проводимой терапии.

Лабораторные методы

В клинической практике интенсивность метаболизма костной ткани оценивают, как правило, косвенно – по содержанию паратгормона,

Таблица 3. Биохимические маркеры костного метаболизма

Костеобразование	Резорбция костной ткани
<p>В крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> • общая щелочная фосфатаза (ЩФ, ALP); • костный изофермент щелочной фосфатазы (КЩФ, bALP); • остеокальцин; • карбокси- и аминоконцевые пропептиды проколлагена I типа (С-ПП1 и N-ПП1, P1CP и P1NP). 	<p>В крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> • костный сиалопротеин (BSP); • С-телопептид молекул коллагена I типа, связанного поперечными сшивками; • N-телопептид молекул коллагена I типа, связанного поперечными сшивками; • тартратрезистентная кислая фосфатаза. <p>В моче:</p> <ul style="list-style-type: none"> • галактозил-гидроксилизин; • гидроксипролин; • С-телопептид молекул коллагена I типа, связанного поперечными сшивками; • N-телопептид молекул коллагена I типа, связанного поперечными сшивками; • общий и свободный дезоксипиридинолин; • общий и свободный пиридинолин.

Таблица 4. Перечень биохимических показателей у пациентов с остеопорозом [40]

Начальный скрининг	Дополнительные исследования
<ul style="list-style-type: none"> • Клинический анализ крови • Концентрация кальция в крови • Содержание фосфора в крови • Концентрация щелочной фосфатазы • Тесты для определения функции почек и печени • Содержание 25-гидроксивитамина D • Уровень тиреотропного гормона • Содержание общего тестостерона 	<ul style="list-style-type: none"> • Концентрация белка в сыворотке крови • Определение кальция в суточной моче • Уровень эстрадиола в крови • Содержание паратгормона в крови

биохимических маркеров резорбции и костеобразования. Биохимическими маркерами костеобразования являются остеокальцин, общая щелочная фосфатаза и ее костный изофермент (bALP), карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа I (P1CP, P1NP). Среди маркеров костной резорбции золотым стандартом считается определение в моче уровня пиридинолина и оксипролина по отношению к креатинину, N- и С-телопептидов молекул коллагена I типа, связанного поперечными сшивками в сыворотке крови или моче, а также тартратрезистентной кислой фосфатазы в плазме крови, характеризующей активность остеокластов (табл. 3).

При резорбции кости коллаген I типа разрушается, продукты деградации поступают в кровоток и экскретируются из организма почками. Продукты деградации коллагена I типа являются наиболее важными маркерами костного минерального обмена. Клиническое применение маркеров костного метаболизма, определяемых в моче, ограничивается необходимостью сбора суточной мочи и пересчета результатов по уровню креатинина. Также следует учитывать циркадные изменения указанных показателей в крови, в связи с чем важным является время забора проб крови.

После того, как диагностирован остеопороз, следует определить причину его развития, если

это возможно, идентифицировать факторы риска и патологии, вызывающие вторичный остеопороз. Кроме того, учитываются данные анамнеза заболевания, объективного исследования и биохимические показатели. Рутинные лабораторные тесты включают клинический анализ крови, печеночные пробы, параметры почечной панели, измерение кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, содержание тиреотропного гормона и уровень общего тестостерона в крови (табл. 4).

Таким образом, остеопороз является широко распространенной медицинской проблемой не только у женщин, но и у мужчин, т.е. охватывает все население независимо от пола. Своевременная диагностика этого заболевания может способствовать раннему его выявлению, позволит начать адекватную терапию и уменьшить число переломов у таких больных.

Список использованной литературы

1. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism) // Bull Johns Hopkins Hosp. — 1932. — Vol. 50. — P. 137-195.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз — от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX-XXI века // Проблемы эндокринологии. — 2011. — № 1. — С.35-45.

3. Schapira D., Schapira C. Osteoporosis: the evolution of a scientific term // *Osteoporos Int.* – 1992. – Vol. 2. – N 44. – P. 164-167.
4. Насонов Е.Л. Проблемы остеопороза у мужчин // *PMЖ.* – 2003. – С. 1308.
5. Торопцова Н.В. Остеопороз у мужчин: взгляд на проблему // *PMЖ.* – 2012. – С. 182.
6. Donaldson L.J., Cook A., Thomson R.G. Pathogenesis of bone fragility in women and men in a geographically defined population // *J Ep Comm Health.* – 1990. – Vol. 359. – P.1841-1850.
7. Binkley N. Osteoporosis in men. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006, 50 (4); 764-774.
8. Kiebzak G.M., Beinart G.A., Perser K. et al. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture // *Arch Int Med.* – 2002. – Vol. 162. – P.2217-2222.
9. Nguyen T.V., Center J.R., Eisman J.A. Osteoporosis: underrated, under-diagnosed and undertreated // *Med J Aust.* – 2004. – Vol. 180 (Suppl 5). – P.S18-S22.
10. Bilezikian J.P. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3431-4.
11. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. Review Epidemiology of osteoporosis and fracture in men // *Calcif Tissue Int.* 2004 Aug; 75 (2): 90-9.
12. Gullberg B., Johnell O., Kanis J.A. World-wide projections for hip fracture // *Osteoporos Int.* – 1997. – Vol. 7. – P. 407-413.
13. O'Neill T.W., Felsenberg D., Varlow J. and The European Vertebral Osteoporosis Study Group. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. // *J Bone Miner Res.* 1996; 11(7): 1010-1017.
14. Group EPOS. Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European prospective osteoporosis study (EPOS) // *J Bone Min Res.* – 2002. – Vol. 17. – P. 716-724.
15. Amin S., Felson D.T. Osteoporosis in men // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2001. – Vol. 27. – P. 19-47.
16. Forsen L., Sogaard A.J., Mever H.E. et al. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender // *Osteoporos Int.* – 1999. – Vol. 10. – P. 73-78.
17. Sernbo I., Johnell O. Consequences of a hip fracture: a prospective study over 1 year // *Osteoporos Int.* – 1993. – Vol. 3. – P. 148-53.
18. Шостак Н.А. Современные представления о диагностике и лечении остеопороза // *Лечебное дело.* – 2004. – № 3. – С. 56-61.
19. Hannan M.T., Felson D.T., Dawson-Hughes B. et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study // *J Bone Miner Res.* 2000 Apr; 15(4): 710-20.
20. Khosla S. Update in male osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2010; 95(1): 3-10.
21. Klibanski A., Campbell – Adams L., Bassford T. et al. NIH consensus development conference statement: Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. March 27-29, 2000. Accessed December 11, 2002 at: www.consensus.nih.gov/cons/111/111_statement.htm.
22. Lorenzo J. A new hypothesis for how sex steroid hormones regulate bone mass // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 111(11). – P. 1641-1643.
23. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. – М.: Колор Ит Студио, 2002. – 232 с.
24. Vermeulen A., Kaufman J.M., Goemaere S. & van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male* 2002; 5: 98-102.
25. Khosla S., Melton L.J. 3rd, Atkinson E.J. et al. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2266-74.
26. Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A. et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 589-98.
27. Simpsom E.R., Rubin G., Clyne C. et al. The role of local estrogen biosynthesis in males and females. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 184-88.
28. Апетов С.С., Калинин С.Ю. Роль половых гормонов: андрогенов и эстрогенов, в профилактике и терапии остеопороза у мужчин и женщин // *Фарматека.* – 2013. – P. 5-13.
29. Labrie F., Belanger A., Cusan L., Candas B. Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites: intracrinology // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 2403-09.
30. Stepan J.J., Lachman M., Zverina J. et al. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 523-27.
31. Ebeling P.R. Osteoporosis in men // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1474-1482.
32. Supervia A., Nogues X., Enjuanes A. et al. Effect of smoking and smoking cessation on bone mass, bone remodeling, vitamin D, PTH and sex hormones. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6: 234-41.
33. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
34. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA*, 2000/ – № 287. – P. 785-795.
35. Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C. et al: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* – 2001; 285: 320-32.
36. Johnell O., Hertzman P. What Evidence Is There for the Prevention and Screening

of Osteoporosis? Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe (Health Evidence Network); 2006. Accessed at www.euro.who.int/document/e88668.pdf on 7 January 2011.

37. Khan A.A., Hodsmann A.B., Papaioannou A. et al. Management of osteoporosis in men: an update and case example. *CMAJ*. 2007; 176 (3): 345-348.

38. Binkley N. A perspective on male osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009; 23(6): 755-768.

39. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: клин. реком. / Л.И. Беневоленская и др. / Под общ. ред. Л. И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 176 с.

40. Rabijewski M., Papierska L. Osteoporosis in Men – A Crucial Role of Sex Hormones // материалы сайта www.intechopen.com

Остеопороз у чоловіків. Особливості діагностики та лікування

О.М. Біловол, І.І. Князькова

Розглянуто питання епідеміології остеопорозу у чоловіків та основні принципи діагностики захворювання, що ґрунтуються на результатах оцінки клінічних проявів, анамнестичних даних, включаючи цілеспрямований скринінг. Докладно описано методи інструментального та лабораторного обстеження пацієнтів, а також різні варіанти денситометрії, що дає можливість проводити кількісне визначення кісткової щільності в різних ділянках скелета. Показана роль двоенергетичної рентгенівської абсорбції-

ометрії у визначенні МШКТ центрального скелета (хребта і проксимальних відділів стегнових кісток) та її зниження з точністю до 2-6%. Представлено біохімічні маркери кісткового метаболізму, а також підсумовано перелік лабораторних показників, визначення яких покращує діагностику остеопорозу.

Ключові слова: остеопороз, діагностика, двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія, маркери кісткового метаболізму.

Osteoporosis in men. Features of diagnosis and treatment

A. Belovol, I. Knyazkova

The epidemiology of osteoporosis in men and the basic principles of diagnostics of diseases, based on the data to evaluate the clinical manifestations, history, including targeted screening are reviewed. Methods and instrumentation of laboratory examination of the patients, different variants of densitometry enabling a quantitative determination of the bone density in different parts of the skeleton are described detailed. The role of dual-energy X-ray absorptiometry as a leading method in determining BMD central skeleton (spine and proximal femur) and reduce it to within 2-6% are described. Presented biochemical markers of bone metabolism, as well as summarized list of laboratory indicators, which improves to diagnose of osteoporosis.

Keywords: osteoporosis, diagnostics, dual energy X-ray absorptiometry, markers of bone metabolism.

Продолжение в следующем номере

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут урології НАМН України»

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
Вроцлавська медична академія імені сілезьких П'ястів
Департамент охорони здоров'я Хмельницької обласної державної адміністрації

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь в українсько-польському симпозіумі «Урологія майбутнього», який буде проходити 5-7 червня 2014 р. за адресою: вул. Шевченка, 13, м. Кам'янець-Подільський.

Реєстраційний внесок – 400 грн.

Інформація для довідок:

- 066 452 74 27, volborys@ukr.net – Борис Юрій Богданович

- 097 904 33 13 – Собчинський Станіслав Антонович
- 097 478 47 40, e-mail: dv@ukr.net – Воробець Дмитро Зіновійович
- <http://ecpb.org.ua/rules/>.

Оргкомітет

Медикаментозное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Обзор конференции

В Киеве 19-20 сентября 2013 г. состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Современные технологии в урологии и андрологии». Организаторами мероприятия выступили МЗ Украины, ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Украинская ассоциация андрологии и сексуальной медицины, Ассоциация урологов Украины. В ходе первого пленарного заседания, посвященного медикаментозному лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), особый интерес вызвали доклады проф. С.П. Пасечникова и проф. В.П. Стуся касательно последних тенденций в терапии данного заболевания.

Открывая конференцию, С.П. Пасечников, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой урологии НМУ имени А.А. Богомольца, заведующий отделом воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМН Украины», сообщил о важном событии – создании еще одной клинической базы кафедры урологии НМУ имени А.А. Богомольца в стенах ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД. Это медицинское учреждение обладает широкими возможностями для диагностики и лечения пациентов урологического профиля с использованием передовых технологий. Данная конференция является первой яркой демонстрацией успешного сотрудничества двух вышеупомянутых научно-практических центров.

В свою очередь президент Украинской ассоциации андрологии и сексуальной медицины, профессор кафедры урологии НМУ имени А.А. Богомольца и ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД, д.мед.н. Н.И. Бойко выразил надежду, что проведение подобных совместных мероприятий этими учреждениями принесет много пользы для ежедневной практической деятельности их участников в пла-

не возможности ознакомления с новыми клиническими подходами к ведению урологических больных.

Доклад д.мед.н., профессора, заведующего кафедрой урологии, оперативной хирургии и топографической анатомии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» В.П. Стуся назывался «Сравнительный анализ адrenoблокаторов для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы».

Говоря об актуальности представляемой темы, В.П. Стусь отметил, что наличие симптомов нижних мочевых путей (СНМП) на фоне ДГПЖ – довольно частая проблема, с которой сталкиваются мужчины старших возрастных групп. Согласно данным М.М. Issa et al. (2006), в США среди мужчин старше 50 лет ДГПЖ занимает четвертое место после патологии коронарных артерий и дислипидемии, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа. ДГПЖ обнаруживается более чем у 30% мужчин в возрасте 60 лет и у 43% – 70 лет. Диагноз ДГПЖ устанавливается только в 50% случаев при наличии выраженных клинических проявлений заболевания (Roehrborn C.G., 2007).

Основная цель медикаментозной терапии ДГПЖ заключается в купировании СНМП в короткие сроки, сведении к минимуму побочных эффектов лечения, предотвращении развития осложнений и поддержании качества жизни пациентов на высоком уровне. На сегодняшний день применение α -адrenoблокаторов является средством первого выбора при консервативной терапии больных с ДГПЖ. Блокирование α -адренорецепторов, расположенных в гладкомышечных волокнах шейки мочевого пузыря и простаты вызывает релаксацию гладкой мускулатуры, в результате чего происходит быстрое уменьшение СНМП и повышение качества жизни пациента.

Различают три типа α_1 -адренорецепторов:

- α_{1A} – расположены в предстательной железе, простатической части уретры, шейке мочевого пузыря;
- α_{1B} – в кровеносных сосудах, регулируют тонус артерий;

- α_{1D} – в мочевом пузыре, спинном мозге и носовых пазухах.

Соответственно существуют различные типы антагонистов α_1 -адренорецепторов.

В результате прогрессирования доброкачественной гиперплазии в предстательной железе наблюдается увеличение экспрессии α_{1A} -подтипа адренорецепторов (в норме 63%, на фоне ДГПЖ 85%) и постоянная их стимуляция. Это способствует повышению тонуса гладкомышечных структур мочевого пузыря, задней уретры, простаты и развитию обструкции нижних мочевых путей.

Подтип α_{1A} -адренорецепторов локализуется преимущественно в области шейки мочевого пузыря, простатического отдела уретры, капсуле и строме предстательной железы. Соответственно, препараты, обладающие избирательным воздействием на α_{1A} -адренорецепторы, вызывают меньше нежелательных побочных эффектов со стороны других органов и систем. При этом неселективные α_1 -адреноблокаторы в значительно большей степени оказывают системное действие и вызывают ряд побочных эффектов, особенно в отношении сердечно-сосудистой системы.

Докладчик также отметил, что количество α_{1B} -адренорецепторов в сосудистом русле с возрастом увеличивается (до 55 лет – $\alpha_{1A} > \alpha_{1B}$; 65 лет и старше – $\alpha_{1B} > \alpha_{1A}$). Именно изменение соотношения подтипов адренорецепторов обуславливает склонность пожилых пациентов к нестабильности артериального давления (АД) при перемене положения тела во время лечения α -адреноблокаторами (Townsend S.A. et al., 2004).

С учетом вышесказанного применение селективных α_1 -адреноблокаторов является одним из наиболее эффективных способов лечения СНМП при ДГПЖ. Далее В.П. Стусь привел результаты недавно проведенных исследований, которые показали, что из всех существующих α_1 -адреноблокаторов молекула силодозина (препарат Урорек производства итальянской фармацевтической компании «Рекордати») обладает наивысшей селективностью к подтипу α_{1A} -адренорецепторов по сравнению с α_{1B} -, α_{1D} -подтипами (Roehrborn C.G., 2011).

Урорек (силодозин) – новый уроселективный α_{1A} -адреноблокатор, который показан для лечения дизурических расстройств при ДГПЖ. Препарат отвечает всем критериям уроселективности; избирательность его действия по отношению к α_{1A} -адренорецепторам выше в сравнении с α_{1B} - и α_{1D} -подтипами более чем в 100 и 50 раз соответственно, что было подтверждено в ряде исследований (Tatemishi S. et al., 2006; Lepor H., 2009).

Профессор акцентировал внимание слушателей на том, что с позиций доказательной медици-

ны уроселективность α -адреноблокатора, в частности силодозина, определяется на основании таких критериев, как:

- *тканевой* (избирательное распределение лекарственного средства в тканях-мишенях): силодозин распределяется преимущественно в тканях мочевыводящих путей по сравнению с другими тканями, не являющимися мишенями (прежде всего кровеносными сосудами);
- *фармакологический* (способность препарата связываться с подтипом α_{1A} -адренорецепторов): препарат Урорек связывается главным образом с α_{1A} -адренорецепторами нижних мочевых путей в сравнении с другими подтипами рецепторов;
- *функциональный* (преобладающее влияние препарата на специфическую функцию тканей-мишеней): силодозин воздействует на тонус преимущественно нижних мочевыводящих путей по сравнению с тонусом артериальных сосудов;
- *клинический* (влияние на функцию тканей и органов при минимуме побочных эффектов): силодозин улучшает скорость потока мочи, облегчает симптомы ДГПЖ и характеризуется минимальным количеством побочных эффектов.

Говоря о существующей обширной доказательной базе у силодозина, профессор подчеркнул, что для оценки эффективности и безопасности препарата было проведено более 36 различных исследований в Японии, США и Европе с применением его в различных дозах. Так, в последние годы в США были проведены два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования III фазы с целью оценки эффективности и безопасности силодозина (8 мг 1 раз в сутки) в сравнении с плацебо у пациентов с СНМП/ДГПЖ. В Европе также было проведено такое исследование для сравнения эффективности силодозина (8 мг 1 раз в сутки) с плацебо и тамсулозином (0,4 мг 1 раз в сутки). Всего в этих трех исследованиях принял участие 1581 пациент. Все мужчины получали силодозин в течение 6-12 мес и более (Kawabe K. et al., 2006; Marks L.S. et al., 2009; Morganroth J. et al., 2010; Chapple C.R. et al., 2011).

В ходе всех проведенных исследований на фоне приема Урорека выявлено выраженное улучшение показателей по Международной шкале оценки простатических симптомов (International Prostatic Symptom Score, IPSS) по сравнению с плацебо в отношении нарушения функций накопления и опорожнения. При этом отмечалось статистически большее, чем в группе плацебо, снижение общего показателя по шкале IPSS уже через 3-4 дня после начала лечения ($p < 0,0001$). Такой эффект сохранялся на протяжении 12-недельного курса терапии.

Исходя из совокупных данных двух 12-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых мультицентровых исследований в США, лечебное действие силодозина проявляется быстро. Так, уже через 2-6 ч после приема первой дозы препарата средняя максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) возросла на 2,8 мл/с (в группе плацебо на 1,5 мл/с). К концу исследований отмечалось значительное повышение Q_{max} в сравнении с исходным уровнем ($p = 0,0007$). Достигнутый положительный эффект в отношении Q_{max} сохранялся в течение всех 12 нед терапии (Marks L.S. et al., 2009) (рис. 1).

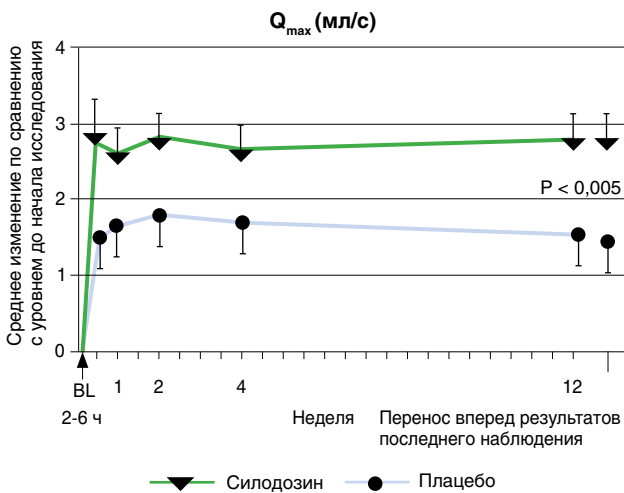


Рис. 1. Среднее изменение Q_{max} на фоне приема силодозина по сравнению с уровнем до начала исследования

Кроме того, было установлено, что на фоне применения препарата уже через 3-4 дня общий показатель по шкале IPSS снизился на 4,2 пункта. На протяжении всего 12-недельного курса лечения уменьшение количества баллов по шкале IPSS в среднем составляло 6,4 пункта (рис. 2).

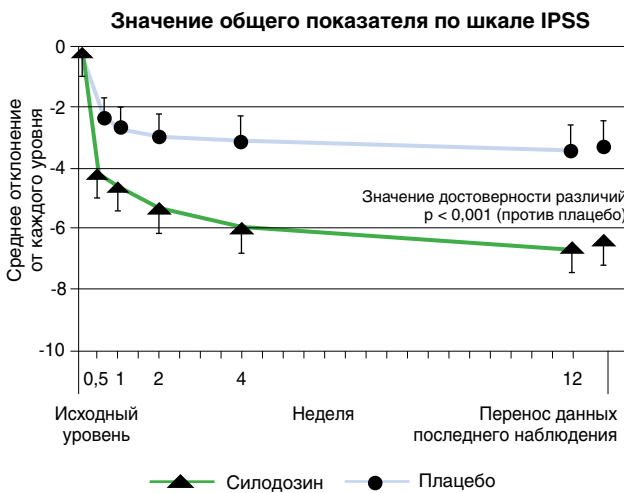


Рис. 2. Динамика изменений общей оценки по шкале IPSS при приеме силодозина

Продолжая краткий анализ основных исследований по применению силодозина, В.П. Стусь отметил уменьшение ноктурии на фоне его приема. По данным трех рандомизированных исследований, среди 1266 мужчин с не менее чем двумя эпизодами мочеиспускания за ночь выявлена клинически более высокая эффективность силодозина в сравнении с плацебо ($p < 0,0001$) (Michel M.C. et al., 2011).

Отдельный интерес представляют результаты еще нескольких двойных слепых рандомизированных исследований с участием более 800 пациентов. Так, оказалось, что силодозин эффективнее тамсулозина в отношении влияния на симптомы, в наибольшей мере ухудшающие качество жизни больных, – ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, учащенное мочеиспускание и ноктурию ($p = 0,03$) (Montorsi F., 2010; Chapple C.R. et al., 2011).

Согласно исследованию Т. Yamanishi et al. (2009), на фоне приема Урорека обнаружено достоверное улучшение уродинамических показателей. При этом наиболее быстрая динамика наблюдалась в общей оценке по шкале IPSS (уменьшение количества баллов от 20,7 до 13,7), Q_{max} (повысилась с 6,7 до 10,5 мл/с) и по уменьшению объема остаточной мочи (ООМ). Отдельного внимания заслуживает тот факт, что ООМ уменьшался на протяжении всего периода наблюдения (за 12 мес снизился на 62%). Объем мочевого пузыря увеличился с 285,3 до 380,6 мл; давление детрузора снизилось с 80,6 до 48,6 см вод. ст. Улучшение этих показателей также происходило на протяжении всего года исследования (рис. 3).

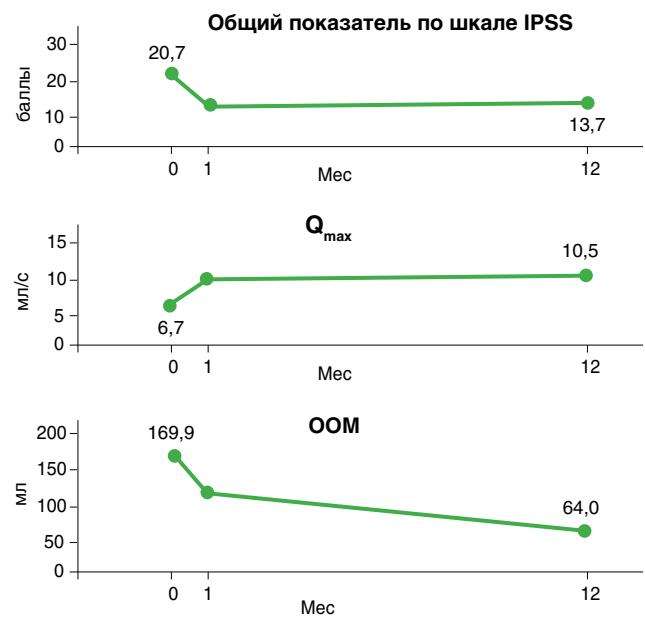


Рис. 3. Улучшение показателей по шкале IPSS/уродинамических параметров на фоне приема Урорека

Y. Matsukawa et al. (2009) в своем исследовании показали, что при применении силодозина через 4 нед терапии объем мочи к первому позыву на мочеиспускание увеличивался на 24%.

Затем профессор В.П. Стусь уделил отдельное внимание результатам клинических испытаний по оценке профиля безопасности нового α_{1A} -адреноблокатора силодозина. Так, в исследовании C.R. Chapple et al. (2011) продемонстрирована низкая частота развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы в группе силодозина по сравнению с плацебо, даже у пациентов, одновременно получавших гипотензивную терапию.

В исследовании F. Montorsi (2010) установлено, что при одновременном приеме Урорекка и антигипертензивных препаратов (блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков) не повышался риск развития ортостатической гипотензии. Такой эффект служит подтверждением высокой уроселективности и минимального воздействия препарата на α_{1B} -адренорецепторы сосудов. В.П. Стусь подчеркнул, что поскольку силодозин не потенцирует действие гипотензивных препаратов, снижения его дозы при одновременном применении гипотензивной терапии не требуется, что особенно важно для лиц пожилого возраста.

В исследовании S.A. MacDiarmid et al. (2010) 22 здоровых мужчин 45-78 лет принимали силодозин в дозе 8 мг/сут в течение 21 дня. На 7; 14 и 21-е сутки пациенты были рандомизированы на однократный прием силденафила 100 мг, тадалафила 20 мг или плацебо. Ортостатические тесты проводили до и спустя 1-12 ч после приема ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) или плацебо. Совместный прием силодозина и силденафила или тадалафила в максимальной терапевтической дозе не способствовал клинически значимым изменениям АД, ЧСС или иным проявлениям гипотензии. Таким образом, было доказано, что силодозин является безопасным в отношении влияния на АД при одновременном его использовании с ингибиторами ФДЭ-5 (силденафилом/тадалафилом) у пациентов с эректильной дисфункцией. Важно, что при одновременном приеме силодозина и ингибиторов ФДЭ-5 коррекции доз не требуется.

Далее докладчик сделал акцент на том, что на фоне приема α_1 -адреноблокаторов может возникать такой побочный эффект, как ретроградная эякуляция. Это обусловлено воздействием препаратов данной группы на шейку мочевого пузыря, в результате чего происходит ослабление функции ее замыкательного аппарата.

В то же время, по данным исследования L.S. Marks et al. (2009), ретроградная эякуляция на фоне приема силодозина была кратковременной и исчезала в течение нескольких дней после

окончания его приема. Большинство пациентов не воспринимали ее как тягостный симптом, который мог бы существенно изменить качество их жизни.

Согласно данным C.G. Roehrborn, H. Lepor (2009), выраженность ретроградной эякуляции коррелирует с симптоматическим и уродинамическим улучшением у больных с ДГПЖ и является положительным прогностическим симптомом.

В этой связи показательны результаты исследования Y. Nomma et al. (2011), которые продемонстрировали следующее. У пациентов, отмечавших в ходе лечения силодозином нарушения эякуляции, наблюдалось достоверно более выраженное улучшение общей оценки по шкале IPSS во всех временных точках с 1-й по 12-ю неделю в сравнении с теми, кто не испытывал в ходе лечения нарушений эякуляции, или с лицами, получавшими плацебо. Таким образом, феномен ретроградной эякуляции в данном случае выступал показателем эффективности лечения.

Подводя итоги, профессор В.П. Стусь подчеркнул, что α_{1A} -адреноблокатор Урорекк обладает самой высокой уро- и простатселективностью, быстрым началом действия (через 2-6 ч), наиболее высокой эффективностью в купировании трех основных СНМП (учащенное мочеиспускание, ноктурия, ощущение неполного опорожнения) и профилем сердечно-сосудистой безопасности, в т.ч. у больных артериальной гипертензией, как монопрепарат, так и в комплексе с ингибиторами ФДЭ-5 у пациентов с эректильной дисфункцией.

Продолжая тему медикаментозного лечения ДГПЖ, профессор С.П. Пасечников представил вниманию слушателей доклад «Силодозин – новый шаг в эволюции селективности α -адреноблокаторов».

С.П. Пасечников отметил, что согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации урологов, среди разнообразных тактик ведения больных с СНМП применение α -адреноблокаторов занимает доминирующее место. Антагонисты α_1 -адренорецепторов являются одними из самых эффективных препаратов для лечения пациентов с выраженными или тяжелыми СНМП, обусловленными ДГПЖ (уровень доказательности Ia, класс рекомендаций A). Применение ингибиторов 5 α -редуктазы способствует постепенному уменьшению выраженности СНМП, а также снижению риска задержки мочеиспускания или потребности в операции у больных с ДГПЖ, особенно при объеме предстательной железы > 40 мл. Антагонисты мускариновых рецепторов (М-холиноблокаторы) рекомендованы лицам, у которых преобладают симптомы накопления мочи.

По мнению докладчика, в настоящее время α -адреноблокаторы являются первой линией терапии для большинства пациентов с ДГПЖ и СНМП, а ингибиторы 5α -редуктазы (дутастерид и финастерид) – эффективные препараты для лечения больных с большим объемом простаты. Однако поскольку пациенты с «большой простатой» также отвечают на лечение α -адреноблокаторами, то даже в этой группе больных эти препараты являются первой линией терапии. К настоящему моменту для лечения пациентов с ДГПЖ и СНМП FDA одобрило пять α -адреноблокаторов: теразозин, доксазозин, тамсулозин, альфузозин и силодозин.

Известно, что неселективные α -адреноблокаторы эффективно улучшают состояние пациентов с СНМП, однако при их применении, как правило, возникает ряд побочных эффектов. Вместе с тем только селективные α -адреноблокаторы при одинаковой или большей эффективности имеют более высокий профиль безопасности и переносимости, не требуют корректировки дозы. Из всех α -адреноблокаторов лишь силодозин может считаться истинно селективным блокатором α_{1A} -адренорецепторов.

Урорек является новым α_1 -адреноблокатором для лечения СНМП при ДГПЖ с уникальной селективностью к α_{1A} -адренорецепторам. Это обеспечивает высокую эффективность симптоматической терапии самых «надоедливых» симптомов ДГПЖ (частое мочеиспускание, ноктурия, неполное опорожнение мочевого пузыря). Благодаря наибольшей уроселективности среди α -адреноблокаторов силодозин обладает высоким профилем безопасности при лечении ДГПЖ у пациентов с гипотензией, тахикардией, тахиаритмией, особенно на фоне ишемической болезни сердца (возможность одновременного приема с антигипертензивными препаратами, низкий риск возникновения ортостатической гипотензии, отсутствие необходимости титрования дозы).

Профессор обратил внимание слушателей на тот факт, что наличие СНМП при ДГПЖ связано как с увеличением массы предстательной железы, так и с изменением тонуса гладкой мускулатуры стромы простаты, уретры и шейки мочевого пузыря, т.е. с так называемым динамическим компонентом. Подтип α_1 -адренорецепторов – это основной компонент системы регулирования тонуса в области мочеиспускательного канала.

Силодозин действует на симпатическую нервную систему через блокирование α_{1A} -адренорецепторов, расположенных в тканях нижних мочевыводящих путей (предстательная железа, уретра, мочевого пузыря). В результате этого снижается повышенный тонус гладких мышц простаты, простатического отдела уретры и шейки мочевого пузыря. Вызванная силодозин-ом релаксация снижает уретральное давление,

тем самым улучшая скорость потока мочи и купируя симптомы, обусловленные ДГПЖ.

По мнению ученых, Урорек отличается от своих аналогов максимальной избирательностью по отношению к α_{1A} -адренорецепторам в сравнении с α_{1B} - и α_{1D} -подтипами. Благодаря такой выраженной уроселективности частота побочных эффектов минимальна, а эффективность действия на симптомы ДГПЖ превосходит таковую широко применяемых α -адреноблокаторов.

В экспериментах *in vitro* тамсулозин оказался почти в 10 раз более избирательным по отношению к α_{1A} -адренорецепторам, чем к α_{1B} -подтипу, и в 2,5 раза избирательнее к α_{1A} , чем к α_{1D} -адренорецепторам. Для силодозина эти соотношения составляют 162 и 55 соответственно. Установлено, что сродство силодозина к ткани предстательной железы в 200 раз выше, чем к ткани аорты.

Благодаря уроселективности Урорек имеет не только высокую эффективность, но и определенные преимущества в отношении безопасности его применения: нежелательные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы выражены минимально.

В исследовании T. Takao et al. (2008) установлено, что силодозин улучшал показатели по шкале IPSS и индекс качества жизни (QoL), начиная с первого дня приема. Достоверные различия при сравнении с группой плацебо по этим критериям сохранялись на протяжении всего курса лечения.

Докладчик подробно остановился на таком серьезном осложнении у пациентов с ДГПЖ, как острая задержка мочи (ОЗМ). Это потенциально опасное для жизни состояние характеризуется внезапной болезненной неспособностью к мочеиспусканию и может развиваться у 40-55% больных с ДГПЖ. По данным масштабных исследований и метаанализов, частота возникновения этого осложнения составляет от 0,5 до 2,5% в год на 1000 мужчин. Риск развития ОЗМ является кумулятивным и повышается с возрастом. Так, для 50-летнего больного он составляет > 20% в последующие 30 лет жизни, для 60-летнего – > 23% в течение 20 лет, а для 70-летнего мужчины – 30% на протяжении следующих 10 лет.

До сегодняшнего дня большинство таких пациентов подвергалось трансуретральной резекции простаты. Однако хирургическое вмешательство у этой категории больных ассоциировано с высоким риском возникновения интра- и послеоперационных осложнений. Вместе с тем по результатам многочисленных исследований, обобщенным в Кокрановском обзоре (2009), прием α -адреноблокаторов обеспечивает восстановление мочеиспускания у 48% больных с ОЗМ на фоне ДГПЖ.

Профессор С.П. Пасечников привел результаты исследования S. Kumar et al. (2013), в котором

Ноктурія

Часте сечовипускання

Неповне випорожнення

ДОБРЕ
САМОПОЧУТТЯ



Урорек

Силодозин

- ✓ **НАЙВИЩА УРОСЕЛЕКТИВНІСТЬ СЕРЕД α -БЛОКАТОРІВ¹**
- ✓ **БІЛЬШ ЕФЕКТИВНИЙ²**
при «найдокучливіших» симптомах ДГПЗ: частих позивах, ноктурії, неповному випорожненні сечового міхура порівняно з тамсулозином г/хл
- ✓ **МАЄ ДОВЕДЕНИЙ РІВЕНЬ БЕЗПЕКИ²**

1. Tatemichi S. // Yakugaku Zasshi. – 2006. 2. Montorsi F. // Eur. Urol. Suppl. – 2010.

Інформація про лікарські засоби для професіоналів сфери охорони здоров'я.

Урорек, капсули тверді по 4 мг. Р.п. в Україні UA/11926/01/01 до 15.12.2016. Урорек, капсули тверді по 8 мг. Р.п. в Україні UA/11926/01/02 до 15.12.2016.

Характеристика та лікувальні властивості. Урорек застосовується для симптоматичного лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). Силодозин – препарат вибіркової дії, антагоніст альфа1А-адренорецепторів, що містяться переважно у передміхуровій залозі, на дні сечового міхура, в шийці сечового міхура, в капсулі простати й передміхуровій частині уретри. Блокада альфа1А-адренорецепторів забезпечує розслаблення гладкої мускулатури цього відділу, що підвищує швидкість відтоку сечі, внаслідок чого зникають симптоми подразнення й обструкції, зумовлені ДГПЗ. Силодозин характеризується набагато меншою спорідненістю з альфа1В-адренорецепторами, що локалізуються переважно в тканинах серцево-судинної системи. Можлива побічна дія: ретроградна еякуляція, анеякуляція, ортостатична гіпотензія, запаморочення, закладеність носа, діарея, нудота, сухість у роті та ін. Для докладної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування препарату. Категорія відпуску лікарських засобів. За рецептом. Власник реєстраційного посвідчення: Рекордати Аіленд Лтд, Ірландія. Виробник: Рекордати Індустрія Хіміка е Фармасевтіка С.п.А., Італія. Затверджено до друку: січень, 2014. ТОВ «РЕКОРДАТІ УКРАЇНА»: вул. Глибочицька, 40, м. Київ, 04050. Тел.: (044) 351-18-63.

оценивали эффективность и безопасность силодозина у 60 пациентов в возрасте старше 50 лет с ОЗМ на фоне ДГПЖ. Участников вышеуказанного исследования разделили на две группы по 30 человек. В первой группе пациенты принимали по 8 мг силодозина 1 раз в сутки в течение 3 дней с последующим удалением катетера, во второй – плацебо по такому же принципу. В случае повторного развития ОЗМ или ООМ > 150 см³ катетер устанавливали повторно. В обеих группах у мужчин были сходные демографические и клинические характеристики. Всем пациентам, у которых мочеиспускание успешно восстановилось через 3 дня, назначали силодозин вне зависимости от того, к какой группе они принадлежали первоначально. Скорость мочеиспускания, ООМ и оценку симптомов по шкале IPSS определяли во время терапии и через 2 нед после.

Частота успешного восстановления мочеиспускания после удаления катетера у больных с ОЗМ на фоне ДГПЖ была почти в 2 раза выше в группе силодозина по сравнению с группой плацебо – 76,7 и 36,7% соответственно. Докладчик подчеркнул, что согласно результатам других клинических исследований, эффективность купирования ОЗМ среди всех α -адреноблокаторов до сих пор не превышала 50%. При этом, как свидетельствуют статистические данные этого исследования, при применении силодозина вероятность успешного восстановления мочеиспускания повышалась на 77%. Таким образом, было установлено, что прием силодозина способствовал успешному восстановлению мочеиспускания после удаления катетера у пациентов с ДГПЖ, страдающих ОЗМ. На фоне его применения нежелательных явлений выявлено не было.

Профессор С.П. Пасечников акцентировал внимание аудитории на том, что это одно из первых исследований по оценке действия данного препарата, и призвал урологов к дальнейшему изучению профилей эффективности и безопасности Урорека в лечении пациентов с СНМП/ДГПЖ для еще большего накопления опыта по этому вопросу.

Что же касается успешного применения α -адреноблокаторов для лечения пациентов с мочекаменной болезнью, то в настоящее время в ходе исследований были получены результаты, подтверждающие эффективность силодозина в составе литокинетической терапии. Так, при назначении этого препарата снижается частота и интенсивность почечных колик, повышается вероятность отхождения камней, уменьшается количество принимаемых анальгетиков. Использование силодозина при мочекаменной болезни достоверно связано с повышением скорости отхождения конкрементов. Предполагается, что наблюдаемые эффекты обусловлены релаксацией гладкомышечной ткани мочеточника с последующим расширением его просвета. До-

кладчик отметил, что данный аспект также является иницирующим к дальнейшему изучению свойств Урорека как литокинетика.

По мнению ученых, α -адреноблокаторы можно также рассматривать в качестве препаратов, обладающих возможной противоопухолевой активностью, в т.ч. в отношении рака предстательной железы. Однако эпидемиологические данные о взаимосвязи применения α -адреноблокаторов и развития рака простаты высокого риска противоречивы.

Благодаря высокой уроселективности Урорек оказывает менее выраженное побочное действие на сердечно-сосудистую систему, что особенно важно для пациентов старшей возрастной группы, в которой наиболее распространены ДГПЖ и СНМП.

В исследовании J. Morganroth et al. (2010) с участием 139 добровольцев, принимавших силодозин в течение 5 дней в дозе, в 3 раза превышающей стандартную терапевтическую (24 мг 1 раз в сутки), не отмечено достоверного изменения ЧСС, длины интервалов QT, PR и комплекса QRS, а также никаких отклонений в конфигурации ЭКГ.

С.П. Пасечников сообщил, что к настоящему моменту силодозин одобрен FDA для лечения ДГПЖ в Европе, странах Азии, США, Канаде (всего в 24 странах мира). В 2012 г. силодозин в дозировках 4 и 8 мг был зарегистрирован в Украине под торговым названием Урорек, а с 2013 г. – появился на отечественном фармацевтическом рынке. Урорек среди представленных в нашей стране α -адреноблокаторов является уникальным оригинальным препаратом. Кроме того, важным преимуществом данного лекарственного средства является его доступность. Так, цена упаковки оригинального высокоселективного α -адреноблокатора Урорека сопоставима с таковой множества генериков тамсулозина, в т.ч. отечественных. Стоимость одного дня лечения Урорексом составляет менее 4 грн.

Таким образом, Урорек – это новый высокоселективный α -адреноблокатор для лечения пациентов с СНМП/ДГПЖ в стандартной дозе 8 мг/сут, соответствующий всем критериям уроселективности. По мнению профессора С.П. Пасечникова, Урорек может рассматриваться как препарат первого выбора для купирования СНМП/ДГПЖ, особенно у лиц с сердечно-сосудистой патологией. Более того, выход на отечественный фармрынок Урорека является важным шагом в развитии персонифицированной медицины – терапии, учитывающей индивидуальные особенности пациента, нацеленной на единственную мишень и сопровождающейся минимальными побочными эффектами.

Подготовила Марина Малей[®]

Систематический обзор причин и подходов к лечению вторичной эякуляторной дисфункции

Предлагаем вашему вниманию обзор статьи ведущего специалиста отделения урологии специализированной больницы и исследовательского центра им. короля Фейсала в Эр-Рияде (Саудовская Аравия), профессора Raouf Seyam, посвященной распространенности вторичной эякуляторной дисфункции в общей популяции, при различной патологии, на фоне приема препаратов разных фармакологических групп, после хирургических вмешательств, а также подходам к лечению пациентов с данным нарушением в сексуальной сфере.

В последние годы наблюдается растущий интерес к проблеме вторичной эякуляторной дисфункции. Фокус исследователей в области сексуальной медицины постепенно смещался от эректильной дисфункции (ЭД) к преждевременной эякуляции (ПЭ), а в настоящее время — к вторичной эякуляторной дисфункции. Причиной этому послужило два фактора: поиск новых областей исследований и новых методов лечения, а также более полное понимание природы эякуляторных расстройств. Разработка специальных анкет-опросников, которые лучше характеризуют тип эякуляторной дисфункции, способствовала изучению данного клинического вопроса с большей точностью в различных популяциях.

Результаты многочисленных исследований дали представление о распространенности вторичной эякуляторной дисфункции в странах мира. Вначале появились сообщения о ретроградной эякуляции, связанной с оперативными вмешательствами на предстательной железе и диссекцией забрюшинных лимфоузлов. С появлением α -адреноблокаторов и ингибитора 5α -редуктазы финастерид ретроградная эякуляция, эякуляторная дисфункция и/или нарушение оргазма рассматривались как побочные эффекты данной терапии. Было доказано, что лечение антидепрессантами ассоциируется с оргазмической дисфункцией, задержанной или отсроченной эякуляцией. Это открыло возможность для поисков методов лечения ПЭ, и внимание врачей, а также представителей фармацевтической промышленности акцентировалось на ведении этой категории пациентов. В специализированной научной

литературе все чаще появлялись сообщения о высокой частоте симптомов нижних мочевых путей (СНМП), связанных с сексуальной дисфункцией, в частности с вторичной эякуляторной дисфункцией. Это новое исследовательское направление привело к изучению свойств ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа при лечении как СНМП, так и сексуальной дисфункции, включая эякуляторную.

В попытке лучше охарактеризовать эякуляторную дисфункцию исследователи использовали патофизиологический подход, основывающийся на симптомах. Расстройства эякуляции были классифицированы в соответствии со временем ее наступления (преждевременная или замедленная), направлением выброса семенной жидкости (антеградная или ретроградная), ее эмиссией (аспермия), наличием оргазма, болевых ощущений, гемоспермии и оргазмической головной боли. Однако на практике эти отдельные патофизиологические механизмы накладываются друг на друга, а их грани размываются из-за отсутствия детализации истории болезни, различных методов диагностики и наличия смешанных и взаимно воздействующих друг на друга факторов риска. Понятия «эякуляторная дисфункция» и «оргазмическая дисфункция», как правило, во многих исследованиях являются взаимозаменяемыми для описания всего спектра эякуляторных расстройств.

Методы исследования

Систематический поиск в базе данных Medline включал выдержки из статей с 1945 по 2013 г. Ключевыми словами поиска были: эякуляция, эякуляторный, оргазм, а также их сочетание со словами: боль, задержка, дисфункция, распространенность, эпидемиология, головная боль, ретроградный, ангедония. Дополнительно был проведен отдельный поиск таких слов: ретардированная эякуляция, аэякуляция, задержанная эякуляция, гемоспермия, гематоспермия, аспермия. Обзор исследований включал статьи исключительно на английском языке при участии лиц мужского пола. Не принимались во внимание резюме и выдержки тех статей, темы которых

в основном были сфокусированы на любом из утверждений, перечисленных ниже.

Критерии исключения исследований из данного обзора

1. Исключения, основанные на обзоре резюме статей:

- только ПЭ;
- исключительно женский пол;
- только расстройства сексуального желания;
- истории болезни менее трех пациентов;
- исключительно ЭД;
- гомосексуальность;
- экспериментальные исследования на животных;
- обзор статей и экспертных заключений.

2. Исключения, основанные на обзоре полного текста статей:

- недостаток конкретных представлений об эякуляторной дисфункции;
- отсутствие определения эякуляторной дисфункции;
- популяция пациентов не определена должным образом;
- включение ПЭ в представленные результаты, неотделимые от анализа;
- отсутствие разделения результатов между мужчинами и женщинами;
- отсутствие разделения результатов между больными с ЭД и без таковой;
- не доступен полный текст статьи;
- статья была изъята;
- дублирование отчетности.

3. Исключения, специфичные для эякуляторной дисфункции как результата медикаментозного или оперативного лечения:

- отсутствие группы контроля, кроме случаев, когда лечение является редким, уникальным или при невозможности выделения контрольной группы;
- первый опыт использования методики или редкое применение препарата.

В конечном итоге данный обзор включал анализ 333 статей касательно проблемы эякуляторной дисфункции, в которых были предложены **определения** тех или иных нарушений в сексуальной сфере мужчин (табл.).

Опросники

Одним из объективных диагностических инструментов для оценки сексуальной функции является опросник Международного индекса эректильной функции (International Index of Erectile Function, IIEF). В нем имеется два вопроса касательно эякуляции и оргазма (Rosen et al., 1997): как часто вы эякулируете? Как часто вы ощущаете оргазм (с/без эякуляции)?

В нескольких исследованиях использовался более специфический опросник – Датская шкала простатических симптомов (Danish Prostatic Symptoms Score, DAN-PSS-Sex), которая вклю-

чает вопросы относительно эякуляторной дисфункции, боли или дискомфорта и степени их выраженности (Rosen et al., 2003; Li et al., 2005; Nickel et al., 2006; Lin et al., 2009). Менее широко применяемыми опросниками для изучения эякуляторной дисфункции были краткий опросник по оценке половой функции (Brief Sexual Function Inventory, BSFI) и разработанная скандинавскими учеными шкала оценки побочного действия лекарственных средств UKU (Utvvalg for Kliniske Undersogelser Side Effect Scale) (Ekselius, Von Knorring, 2001; Chung et al., 2004).

Диагностика

Наиболее часто исследования, связанные с вторичной эякуляторной дисфункцией, касались патологии эякуляторного протока и семенных пузырьков. Трансректальное ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с катушками для тела и эндоректальной катушкой были выполнены для обследования пациентов с подозрением на обструкцию эякуляторного протока. Вазографию проводили для подтверждения диагноза (Weintraub et al., 1993). У мужчин с гемоспермией, гипоспермией, олигоспермией или болезненной эякуляцией при помощи МРТ высокого разрешения с эндоректальной поверхностной катушкой была обнаружена специфическая патология предстательной железы и семенных пузырьков (Schnall et al., 1992). Трансректальное УЗИ обеспечивает отличную анатомическую детализацию патологических изменений в семенных пузырьках и эякуляторных протоках, включая дилатацию или кисты семенных пузырьков, кисты эякуляторных протоков, наличие в них или семенных пузырьках камней (Littrup et al., 1988).

Визуализация расширенной предстательной маточки при трансректальном УЗИ обеспечивает этиологическую диагностику эякуляторной дисфункции у мужчин с различными СНМП и бесплодием (Coppens et al., 2002).

Более инвазивные диагностические тесты включают использование эндоскопического метода. Трансуретральная везикулоскопия успешно применяется для диагностики и лечения пациентов с некупируемой гематоспермией и камнями в семенных пузырьках (Liu et al., 2009; Song et al., 2012).

Распространенность вторичной эякуляторной дисфункции в общей популяции

Проблема вторичной эякуляторной дисфункции является весьма распространенной, однако ее изучению уделяется мало внимания. Наблюдение, проводимое в общей популяции, показало, что ежегодная частота эякуляторной дисфункции (затруднение эякуляции или уменьшение количества спермы) составляет

Таблица. Определение и характеристика патологических состояний, входящих в понятие вторичной эякуляторной дисфункции

Понятие	Определение
Анеякуляция	Полная неспособность к эякуляции
Ангедония	Психологическое состояние, характеризующееся неспособностью испытывать удовольствие от действий, обычно доставляющих его. Отсутствие удовольствия от выполнения действий, которые обычно являются приятными. Оргазм происходит, но пациент не получает от этого удовольствия
Аноргазмия	Воспринимаемое отсутствие оргазма независимо от эякуляции. Сексуальная дисфункция, характеризующаяся неспособностью достичь оргазма
Аспермия	Эякуляция отсутствует, оргазм достигается, сперма в моче после оргазма отсутствует. Неспособность производить или выбрасывать сперму. Недостаток/отсутствие секрета или выделения спермы при эякуляции
Отсроченная/ ретардированная/ ингибированная эякуляция	Различные периоды задержки эякуляции или полная неспособность к эякуляции (анэякуляция). Уменьшение объема, силы и ощущения эякуляции может иметь место. В крайнем случае – анеякуляция и ретроградная эякуляция
Неудавшаяся эмиссия (выделение спермы)	Эякуляция отсутствует, оргазм никогда не достигается
Гематоспермия/гемоспермия	Наличие крови в семенной жидкости
Задержанный мужской оргазм	Эякуляция отсутствует, иногда ощущается оргазм
Нарушение оргазма у мужчин (отсроченная эякуляция)	Персистирующая или рекуррентная задержка или отсутствие оргазма после нормальной сексуальной фазы возбуждения; данное нарушение вызывает значимый дистресс. Нет четкого разграничения между оргазмом и эякуляцией. Никаких формальных различий между отсроченной и неудавшейся эякуляцией
Оргазмическая дисфункция	Неспособность достичь оргазма или заметно сниженная интенсивность оргастических ощущений; значимая задержка оргазма во время любого вида сексуальной стимуляции
Оргазмическая головная боль	Состояние, характеризующееся внезапным началом пульсирующей или устойчивой головной боли при сексуальной активности и в предшествующий оргазму период
Болезненная эякуляция	Связанная с оргазмом боль в пенисе, прямой кишке, животе или яичках
Ретроградная эякуляция	Неправильное направление эякуляции. Семязвержение отсутствует, оргазм достигается, наличие сперматозоидов в моче после оргазма. Заброс спермы в мочевой пузырь; может наблюдаться при неврологической патологии, диабете, иногда после хирургических вмешательств на простате

24 случая на 1000 человек (Gades et al., 2009). Результаты продольного (6,5 лет) исследования мужчин в возрасте 50-78 лет, посещавших врачей общей практики в Нидерландах, свидетельствовали, что исходно у 40,4% пациентов уже имелась эякуляторная дисфункция, при этом кумулятивная частота данного нарушения составила 16,5; 24,7 и 33,1% после 2,1; 4,2 и 6,5 лет наблюдения соответственно (Gan et al., 2007).

Затрудненная эякуляция в когорте амбулаторных пациентов встречалась в три раза чаще, чем ЭД (Spector and Boyle, 1986). Масштабное исследование особенностей сексуального поведения включало почти 14 тыс. человек из 29 стран (Laumann et al., 2005). Распространенность не-

способности достичь оргазма у сексуально активных мужчин составила 14,4%. Это значительный показатель по сравнению с частотой ЭД (18,5%) и ПЭ (24,3%) в той же исследуемой популяции. Невозможность достичь оргазма была случайной или редкой в 5,5% случаев, периодической – в 6,9% и частой – в 2%. Показатель этого нарушения варьировал в зависимости от географического положения, причем оно было наиболее распространено в Юго-Восточной Азии (21,1%) и наименее – в Северной Европе (9,1%).

В исследовании Blanker et al. (2001) при участии пожилых голландских мужчин, у которых по результатам специального опросника была

отмечена выраженная эякуляторная дисфункция, определяемая как отсутствие эякуляции или семяизвержение значительно меньшим объемом, распространенность эякуляторной дисфункции и ЭД составила 13 и 11% соответственно. У половины пациентов с эякуляторной дисфункцией была также выявлена ЭД. По результатам другого опроса мужчин 18-59 лет в США, частота неспособности достичь оргазма была равна 7,8%, ПЭ – 30,6% (Laumann et al., 1999). Другие популяционные исследования из разных уголков мира (Richters et al., 2003; Johnson et al., 2004; Lau et al., 2005; Herbenick et al., 2010; Christensen et al., 2011) свидетельствовали, что неспособность достичь оргазма отмечается соответственно у 2; 5; 6,3; 8,7 и 8,9% мужчин.

Аноргазмия при партнерских сексуальных контактах составила 13,1% (Schick et al., 2010). Эти данные согласуются с метаанализом популяционных опросов населения относительно нарушений в половой сфере, согласно которым ингибирование мужского оргазма наблюдается в 5% случаев (Nathan, 1986).

Вторичная эякуляторная дисфункция беспокоит многих мужчин. Глобальный опрос мужского населения из 26 стран мира относительно качества секса (Global Better Sex Survey) был сфокусирован на определении компонентов, которые являются важными для удовлетворенности сексуальными отношениями. Аспект, который наиболее высоко ценился респондентами, заключался в ощущении того, что мужчина привлекает свою партнершу. Способность к достижению оргазма занимала второе место в данном списке, по мнению 66% мужчин (Mulhall et al., 2008). У лиц без патологии мочевого пузыря или простаты эякуляторная дисфункция оказывала негативное влияние на домены состояния здоровья, в частности на эмоционально-личностную сферу и сексуальные отношения (Blanker et al., 2002).

Несколько факторов риска развития вторичной эякуляторной дисфункции были определены в популяционных исследованиях. К ним относятся: увеличение возраста, ЭД, заболевания предстательной железы, диабет, плохое состояние здоровья, патология сосудов, снижение частоты мыслей о сексе, депрессия, непостоянные или неопределенные отношения, ссоры между партнерами, снижение частоты сексуальных контактов, прием лекарственных средств (Blanker et al., 2001; Johnson et al., 2004; Laumann et al., 2005).

Влияние возраста на сексуальную сферу было четко продемонстрировано в исследовании, проведенном в г. Олмстед Каунти (штат Миннесота, США), по изучению мочевых симптомов и состояния здоровья у мужчин. Среди 40-летних только 3% мужчин сообщили об отсутствии оргазма либо об уменьшении количества спермы при эякуляции по сравнению с 43%

лиц 70-летнего возраста (O'Leary et al., 2003). В датском исследовании у молодых мужчин ретардированная эякуляция отмечена в 2% случаев от выборки населения, в то время как у лиц старше 50 ее распространенность достигала 8% (Andersen et al., 2008).

У пациентов с диабетом частота эякуляторной дисфункции значительно выше, чем у мужчин без такового (31,4 против 6,6%) (Burke et al., 2007). В национальном популяционном исследовании по оценке влияния диабета на половую функцию выявлено, что неспособность достичь оргазма во время партнерского секса у пациентов с установленным диагнозом диабета имела место в 26,1% случаев, с недиагностированным диабетом – в 28,5%, без диабета – в 15,9%. Невозможность достичь оргазма при мастурбации была немного менее распространена – 21,1% случаев у диабетиков, 9% – у пациентов с недиагностированным диабетом и у 14,9% – у мужчин без такового (Lindau et al., 2010). Употребление марихуаны и алкоголя было признано фактором риска возникновения эякуляторной дисфункции (Johnson et al., 2004).

Более высокая частота вышеуказанных нарушений наблюдается среди отдельных групп населения. Культурные и географические факторы могут оказывать влияние на оргазм. Так, японские мужчины с клинически локализованным раком предстательной железы чаще, чем американцы, сообщали о снижении способности к достижению оргазма (Namiki et al., 2008). В исследовании при участии учителей-мужчин средних школ в Нигерии 23% из них отметили наличие расстройств оргазма (Adegunloye, Ezeoke, 2011). В канадском исследовании среди пациентов без признаков рака предстательной железы, участвовавших в программе ежегодного скрининга рака простаты, в 46% случаев выявлено уменьшение объема эякулята, 66% участников были обеспокоены своим состоянием. Наличие ЭД и пожилой возраст являлись факторами риска (Walz et al., 2007). Аргентинское исследование по изучению распространенности сексуальных дисфункций у мужчин, принявших участие в недельной кампании относительно информированности о вопросах здоровья простаты, свидетельствовало о том, что у 14,1% из них имела место отсроченная эякуляция, у 6,8% – отсутствие эякуляции (Nolazco et al., 2004).

В нескольких исследованиях описывались случаи болезненной эякуляции. У мужчин, участвующих в программе скрининга рака простаты, распространенность болезненной эякуляции составила 11%, при этом 89% из них были обеспокоены данным симптомом (Walz et al., 2007). В популяционном исследовании в Китае боль при эякуляции была отмечена у 4,2% сексуально активных мужчин (Lau et al., 2005). В продольном исследовании в Нидерландах

средний показатель лиц, которые были обеспокоены уменьшением объема эякулята или болезненной эякуляцией, составил 18,3 и 40,6% соответственно (Gan et al., 2007).

К другим факторам, которые могли бы оказывать влияние на возникновение эякуляторной дисфункции, исследователи отнесли обрезание, уровень образования, генетическую предрасположенность, индекс массы тела. В популяционном опросе датчан распространенность частых неудач в достижении оргазма была значительно выше у обрезанных мужчин (11%), нежели у необрезанных (4%) (Frisch et al., 2011). Вместе с тем редкие случаи неспособности достичь оргазма встречались одинаково часто (29-32%). В общей сложности 12% мужчин с образованием ниже университетского уровня отметили наличие отсроченной эякуляции (Traeen, Stigum, 2010). Влияние генетического фактора изучали в популяционной выборке финских близнецов мужского пола. В общей сложности 4,1% мужчин сообщили о возникновении эякуляции позже, чем хотелось бы, однако генетического влияния обнаружено не было (Jern et al., 2007). В когорте здоровых мужчин, прошедших скрининг на рак простаты, повышенный индекс массы тела ассоциировался с более низкими показателями субъективного уменьшения объема эякулята, хронической тазовой боли, а также болезненности/дискомфорта при эякуляции (Vhojani et al., 2008).

Распространенность вторичной эякуляторной дисфункции у пациентов при различных патологиях

У пациентов с симптомами нижних мочевых путей

В нескольких популяционных исследованиях была продемонстрирована высокая частота эякуляторной дисфункции у мужчин с СНМП (Rosen et al., 2003; Chung et al., 2004; Li et al., 2005; Lin et al., 2009). Они свидетельствовали о существовании значимой связи распространенности эякуляторной дисфункции с увеличением возраста и повышением степени тяжести СНМП (Rosen et al., 2003; Chung et al., 2004; Li et al., 2005). Значительная часть (до 90%) мужчин с эякуляторной дисфункцией была обеспокоена особенно болезненной эякуляцией. СНМП довольно часто встречаются у пожилых пациентов. Популяционные опросы, включающие выборку мужчин в возрасте 50-80 лет в США и шести европейских странах, показали наличие у 90% из них СНМП (Rosen et al., 2003). Уменьшение объема спермы или отсутствие эякуляции у лиц, которые могли достичь эрекции, имело место в 46,2% случаев. Надоедливость нарушений эякуляции варьировала в пределах 50,2-58,4%, при этом она значительно увеличивалась с повышением степени тяжести СНМП до 80,1%. Болезненность или чувство дискомфорта при эякуляции у мужчин, способных эя-

кулировать, отмечены в 7,2% случаев с высоким процентом (88,3) надоедливости симптома. Болезненная эякуляция также была связана с увеличением возраста и повышением степени тяжести СНМП (Rosen et al., 2003).

В перекрестном популяционном исследовании в США, Великобритании и Швеции 6,7% пациентов с СНМП сообщили о снижении способности к эякуляции более чем наполовину от нормы или о ее отсутствии. Эякуляторная дисфункция значительно ассоциировалась с увеличением возраста, раком простаты, депрессией, подтеканием мочи во время секса (Wein et al., 2009). В другом популяционном исследовании были получены сходные результаты. В перекрестном исследовании Олмстед Каунти по изучению мочевых симптомов и состояния здоровья у мужчин выявлена существенная связь между СНМП и вторичной эякуляторной дисфункцией (Chung et al., 2004). Средний балл эякуляторной дисфункции, согласно краткому опроснику по оценке половой функции (BSFI), равнялся 8 у пациентов с СНМП. Среди доменов сексуальной дисфункции показатель эякуляторной дисфункции имел наиболее сильную связь с тяжестью СНМП (Chung et al., 2004). Эти данные были подтверждены в докладах популяционных исследований в азиатских странах (Li et al., 2005). Опрос, проведенный в отдельных городах пяти стран при участии мужчин в возрасте 50-80 лет, показал, что распространенность СНМП колебалась от 14 до 59%. Расстройства эякуляции отмечались у 68% респондентов, при этом у 52% лиц они были достаточно надоедливими. Болезненную эякуляцию испытывали 19% мужчин, в 88% случаев это нарушение существенно снижало качество их жизни.

В клинических условиях пациенты, проходившие лечение СНМП, имели эякуляторную дисфункцию. В реестре больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), получавших консервативную терапию, в США эякуляторная дисфункция исходно диагностирована в 63% случаев (от легкой до умеренной степени – 34%, тяжелой – 29%) (Rosen et al., 2009). В обсервационном исследовании у 77,9% пациентов с СНМП, обусловленными ДГПЖ, наблюдалось уменьшение силы эякуляции, у 74,4% – уменьшение количества спермы (Rosen, Fitzpatrick, 2009). Эякуляторная дисфункция причиняла значительное беспокойство 35,6-64,1% мужчин. В многонациональном исследовании у больных с СНМП/ДГПЖ распространенность болезненной эякуляции составила 18,6%, при этом 88% мужчин воспринимали ее как проблему (Nickel et al., 2005). Ослабление эякуляции было отчетливо связано с более старшим возрастом, тяжестью СНМП и ранее перенесенными хирургическими вмешательствами по поводу ДГПЖ (Vallancien et al., 2003).

Эякуляторная дисфункция была крайне мучительной у 82-91% пациентов в возрасте до 60 лет. В другое исследование была включена смешанная популяция мужчин Великобритании и пациенты урологических клиник из 12 стран (Frankel et al., 1998). В общей популяции распространенность ослабленной эякуляции составляла 47%, болезненной эякуляции – 5%; в урологических клиниках – 62 и 17% соответственно. Среди пациентов, направленных в больницу для лечения ДГПЖ, 54% – отметили уменьшение количества спермы, 15% – жаловались на боль/дискомфорт во время эякуляции (Schou et al., 1996). В других исследованиях сообщалось об ослаблении эякуляции в 66% случаев, болезненном семяизвержении – в 18%, эякуляторной дисфункции – в 38%, неспособности к достижению оргазма – в 38% и надоедливости симптомов – в 35% случаев (Namasivayam et al., 1998; Li et al., 2008).

Следует отметить, что ожирение было связано с эякуляторной дисфункцией у пациентов с СНМП. Ее частота повышалась с 21,4 до 64,7% при увеличении объема талии с < 90 до ≥ 100 см (Lee et al., 2012). Два других состояния, не относящиеся к ДГПЖ, ассоциировались с вторичной эякуляторной дисфункцией. В группе мужчин с цистоскопически подтвержденным диагнозом интерстициального цистита сексуальная дисфункция наблюдалась у 60% из них при наличии первичной жалобы на болезненную эякуляцию (Forrest, Schmidt, 2004). В перекрестном популяционном исследовании гиперактивный мочевой пузырь был связан с повышенным риском неспособности эякулировать. Мужчины без/с недержанием мочи сообщили о неспособности к эякуляции на протяжении всего времени в 4,7 и 8,5% случаев соответственно по сравнению с 1,1% в контрольной группе (Coyne et al., 2011).

У пациентов с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли

В последние годы внимание ученых было направлено на изучение проблемы хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, CP/CPPS) (Litwin et al., 1999). Болезненная эякуляция относится к симптомам, связанным с этим синдромом. При использовании опросника, разработанного Национальным институтом здоровья (NIH), не обозначено четкое различие между болью в промежности и эякуляторной болью. В этом разделе обзора авторы определяют эякуляторную дисфункцию с помощью NIH CP/CPPS-подобного индекса симптомов как перинеальную и/или эякуляторную боль с общей оценкой ≥ 4 баллов.

Распространенность CP/CPPS-подобных симптомов в популяции

В популяционных исследованиях в различных регионах мира распространенность

CP/CPPS-подобных симптомов варьировала. Так, в США заболеваемость простатитом III типа составляет 3,3/1000 человеко-лет. Эякуляторную боль отметили 8,5% пациентов этой категории (Clemens et al., 2005). Среди канадских мужчин из группы риска распространенность CP/CPPS-подобных симптомов составила 9,7% (Nickel et al., 2001), в то время как у японцев – 4,9% (Kunishima et al., 2006). В другом исследовании частота данного нарушения у мужчин в США была равна 6,3%. Это состояние часто ассоциировалось с эякуляторной болью. Кроме того, оно было тесно связано с инфекциями мочевыводящих путей, особенно рецидивирующей инфекцией (Daniels et al., 2007). Боль во время эякуляции отметили в аналогичном исследовании 1,2% австралийских мужчин (Ferris et al., 2010).

Распространенность CP/CPPS-подобных симптомов также была изучена среди мужчин, заботящихся о своем здоровье. В большой группе участников скринингового проекта, посвященного здоровью, общая частота симптомов, указывающих на наличие CPPS, составила 2,7% независимо от возраста (Marszalek et al., 2007). Среди всех респондентов CP/CPPS-подобные симптомы были обнаружены у 10,5% мужчин, болезненная эякуляция – у 5,9% (Walz et al., 2007).

Существуют также сообщения о возникновении CP/CPPS-подобных симптомов среди молодого населения. Так, у молодых мужчин-призывников 20-летнего возраста из Южной Кореи распространенность симптомов, подобных простатиту, составила 6% (Ku et al., 2001). Высшее образование и более длительное пребывание на солнце ассоциировались с более низкой вероятностью CP/CPPS-подобных симптомов. В исследовании канадских ученых установлено, что в африканской общине у юношей 16-19 лет, посещающих среднюю школу, частота CP/CPPS-подобных симптомов достигала 13,3% (Tripp et al., 2012).

Пациенты с диагностированным CP/CPPS

CP/CPPS оказывает негативное влияние на сексуальную функцию, что было установлено в поперечном исследовании Олмстед Каунти при участии пожилых мужчин (Lutz et al., 2005). В другом исследовании по изучению хронического простатита отмечено, что эякуляторная боль имела место у 58% пациентов с простатитом против 17% больных с ДГПЖ и 4% – в контрольной группе (Litwin et al., 1999). Выявлено значительное увеличение количества баллов по общей шкале индекса симптомов CP/CPPS у лиц, у которых постоянно присутствует боль при эякуляции, по сравнению с отсутствием таковой вообще. Психические и физические показатели качества жизни у таких мужчин постепенно снижались. Между подгруппами не отмечено никаких существенных различий

в количестве лейкоцитов или росте бактерий в моче, простатической жидкости или сперме. Лица с эякуляторной болью были моложе, чаще жили одиноко, имели более низкий доход и большее количество сексуальных контактов, чем те, кто не чувствовал боли при эякуляции (Shoskes et al., 2004).

В турецком исследовании пациентов с CP/CPPS IIIa и IIIb типов боль при эякуляции была обнаружена в 37,2% случаев, в то время как ни один из участников контрольной группы не жаловался на этот симптом (Sonmez et al., 2011). Аналогичные результаты были получены в исследовании, проведенном в США. Мужчин с диагнозом CPPS III типа сравнивали со здоровыми. Среди пациентов с CPPS у 36% – болезненная эякуляция отсутствовала, у 51% – периодически появлялась, 13,5% мужчин жаловались на частое или постоянное возникновение боли при эякуляции (Aubin et al., 2008). Из случайно выбранной когорты белых пациентов 47-90 лет из Олмстед Каунти 1,7% – сообщили об установлении у них диагноза простатита на протяжении предыдущих двух лет. Эякуляторная боль была отмечена у 7,4% мужчин с простатитом по сравнению с 1,3% – без такового (Roberts et al., 2004). Существует связь между развитием CP/CPPS и ЭД/эякуляторной дисфункцией. Из пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу CP/CPPS, 72,3% – сообщили о наличии сексуальной дисфункции: среди них 25% – жаловались только на ЭД, 33,4% – только на затрудненную эякуляцию, 41,6% – на оба расстройства (Lee et al., 2008).

По результатам радиологических исследований в некоторых случаях можно судить о наличии у пациентов CP/CPPS и эякуляторной дисфункции (у этой категории больных частота данного нарушения в сексуальной сфере достигала 55%). При этом болезненная эякуляция была значительно связана с ультразвуковой визуализацией расширения, асимметрии или воспалительных изменений семенных пузырьков, тогда как гемоспермия – с асимметрией или воспалительными изменениями в семенных пузырьках (Trinchieri et al., 2007). В другом исследовании у мужчин с CP/CPPS-подобными симптомами наличие срединной простатической кисты ассоциировалось с уменьшением объема эякуляции в 35% случаев, болезненной эякуляцией – в 24%, гемоспермией – в 24%, бесплодием – в 12% случаев. После марсупиализации кисты симптомы исчезли полностью у 78% мужчин или уменьшились – у 94% (Dik et al., 1996).

У пациентов, получающих лечение по поводу СНМП

Большая доля пациентов, получающих медикаментозную терапию СНМП, обусловленных ДГПЖ, страдают эякуляторной дисфункцией. В частности, применение селективных

α_{1A} -адреноблокаторов может ухудшать эякуляцию. Тамсулозин в дозах от 0,2 до 0,8 мг/сут вызывает различные виды нарушений эякуляции. Прием этого препарата по 0,2 мг ежедневно в течение 12 нед для купирования СНМП у мужчин с количеством баллов по шкале IPSS > 8 ассоциировался с возникновением эякуляторной дисфункции у 13,4% из них (Song et al., 2011). Случаи снижения частоты, задержки, сухости, снижения силы, уменьшения объема, снижения остроты удовольствия, боли при эякуляции были зафиксированы у 2,4; 3,1; 3,9; 3,9; 6,3; 7,1 и 3,1% пациентов соответственно. Еще в одном исследовании, в котором сравнивали действие тамсулозина 0,2 мг и других α -адреноблокаторов для лечения СНМП, установлено уменьшение объема эякулята *de novo* у 2,6% мужчин (Yokooyama et al., 2011).

Проспективное исследование по изучению эффектов от приема тамсулозина в более широко используемой дозе – 0,4 мг ежедневно проводилось с участием лиц с СНМП старше 50 лет (Goktas et al., 2006). Оно было направлено на оценку влияния периодического лечения на риск развития осложнений в виде нарушений эякуляторной функции. При приеме препарата в суточной дозе аномальная эякуляция имела место у 7,4% мужчин. Ретроградная эякуляция наблюдалась в 4,4% случаев, уменьшение объема эякулята – в 1,7%, анэякуляция – в 1,2%. Эякуляторная функция восстановилась на фоне прерывистого лечения тамсулозином у 63,3% пострадавших пациентов.

При приеме тамсулозина в максимальной дозе 0,8 мг ежедневно у 90% добровольцев обнаружено уменьшение объема эякулята и у 35% – анэякуляцию (Hellstrom, Sikka, 2006). Необходимо отметить, что ни у одного из пациентов не обнаружено ретроградной эякуляции, что указывает на ингибирование семяизвержения как на причину эякуляторной дисфункции. В противоположность этому, у мужчин из групп плацебо и контроля альфузозином не было существенной разницы в показателях объема эякулята, ни у одного из них не возникла анэякуляция.

Применение селективного α_{1A} -адреноблокатора силодозина, не так давно представленного на фармрынке для лечения СНМП, связано с аналогичными тамсулозину осложнениями эякуляции. Прием силодозина по 4 мг дважды в день был сопряжен с невозможностью иметь антеградную эякуляцию у 7,2-28,1% мужчин с СНМП (Marks et al., 2009; Miyakita et al., 2010; Yokooyama et al., 2011). Больше пациентов, получавших препарат *de novo* (7,5%), по сравнению с продолжением лечения (1,9%) прекратили участие в исследовании из-за возникновения ретроградной эякуляции (Marks et al., 2009). Силодозин, подобно тамсулозину, нарушает эякуляторную функцию на уровне эмиссии

семенной жидкости. По сравнению с плацебо в группе мужчин-добровольцев силодозин вызывал полное отсутствие фаз семенной эмиссии и изгнания, при этом ни у одного из испытуемых не обнаруживалась после эякуляции сперма в моче (Kobayashi et al., 2008). Все участники ощущали оргазм, что указывает на диссоциацию между механизмами оргазма и эякуляции (Kobayashi et al., 2009).

Использование другого α_1 -адреноблокатора, неселективного к подтипу α_{1A} -адренорецепторов, было изредка связано с эякуляторными осложнениями. В объединенном анализе трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых пациентам с СНМП был назначен альфузозин, о нарушении эякуляции сообщили всего лишь 0,6% из них (Roehrborn et al., 2003). При трехлетнем наблюдении у европейских мужчин, получавших альфузозин по 10 мг один раз в день по причине СНМП/ДГПЖ, в условиях реальной клинической практики расстройства эякуляции были редкостью (0,4%) (Vallancien et al., 2008). В проспективном исследовании по оценке влияния альфузозина на сексуальную функцию у пациентов с СНМП после 1 мес лечения установлено отсутствие негативного воздействия препарата на эякуляцию (Rosen et al., 2007). В то же время терапия альфузозинем у мужчин с СНМП была связана с улучшением эякуляторной функции. Проспективное открытое исследование свидетельствует, что альфузозин вызывал значительное улучшение показателей по шкале оценки эякуляторной функции после 6 мес приема (Leungwattanakij et al., 2010). В условиях реальной клинической практики у пациентов с СНМП исходно наблюдалось уменьшение объема эякулята в 63,2% случаев, боль/дискомфорт при эякуляции – в 20,2%. После 1 года лечения с применением альфузозина отмечено существенное улучшение показателей по шкале сексуальной функции, связанных с объемом семенной жидкости и эякуляторной болью (van Moorselaar et al., 2005).

Ингибиторы 5 α -редуктазы – еще один класс препаратов, используемых для лечения СНМП/ДГПЖ, которые могут оказывать некоторое не-

благоприятное воздействие на половую функцию мужчин. В проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании эффективности и безопасности финастерида в лечении ДГПЖ эякуляторная дисфункция развилась в 7% случаев в группе лечения против 1,7% – в группе плацебо после 2-летнего периода наблюдения (Nickel et al., 1996). В метаанализе, посвященном изучению действия финастерида на половую функцию, выраженное эякуляторное расстройство возникло у 2% мужчин в исследуемой группе по сравнению с 0,6% – в контрольной (Edwards, Moore, 2002). Комбинированную медикаментозную терапию СНМП сравнивали с хирургическим лечением и монотерапией. У лиц с СНМП, обусловленными ДГПЖ, сухая эякуляция имела место у 67,4% пациентов, которые в прошлом перенесли оперативное вмешательство по поводу ДГПЖ, у 57,2% – на фоне приема ингибитора 5 α -редуктазы + α_1 -адреноблокатора, у 52,3% – при применении тамсулозина как монопрепарата (в контрольной группе 31,6%) (Rosen, Fitzpatrick, 2009). Лечение альфузозинем было связано со значительно менее выраженными симптомами эякуляторной дисфункции, чем в контрольной группе.

Терапия финастеридом при других патологических состояниях, кроме СНМП, ассоциируется с эякуляторной дисфункцией. У мужчин, которые получали этот препарат для лечения облысения по мужскому типу и у которых возникла сексуальная дисфункция, в т.ч. нарушение оргазма, данные побочные эффекты сохранялись в среднем на протяжении 40 мес после прекращения лечения (Irwig, Kolukula, 2011). Последующее наблюдение за состоянием этих пациентов в течение 9-16 мес показало, что стойкие сексуальные расстройства по-прежнему присутствовали у 96% мужчин (Irwig, 2012).

Обзор подготовила Марина Малей

По материалам: R. Seyam. A systematic review of the correlates and management of nonpremature ejaculatory dysfunction in heterosexual men. Ther Adv Urol (2013) 5(5) 254-297.

Продолжение следует

Новий погляд на застосування препарату Вітапрост у пацієнтів із захворюваннями передміхурової залози

^{1,2}А.І. Бойко, к.мед.н., доцент кафедри урології; ^{1,2}М.Д. Соснін, к.мед.н., відділення рентгеноурології і літотрипсії; ³А.О. Губарь, к.мед.н.

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

² ДУ «Інститут урології НАМН України»

³ Запорізький державний медичний університет

Представлено результати дослідження, в якому оцінювалися ефективність і переносимість препарату Вітапрост (таблетки 100 мг) виробництва ВАТ «Нижфарм» (Росія) у хворих з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ) та хронічним бактеріальним простатитом (ХБП). Результати свідчили, що препарат біологічного походження Вітапрост може застосовуватися як монотерапія ДГПЗ, так і в складі комплексного лікування ХБП у комбінації з антибактеріальними засобами. Доведено суб'єктивну та об'єктивну ефективність Вітапросту при лікуванні вказаних доброякісних уражень простати. Препарат характеризується хорошим профілем переносимості при тривалому застосуванні.

Ключові слова: ДГПЗ, хронічний простатит, Вітапрост, антибактеріальні препарати.

Подальше збільшення в економічно розвинутих країнах тривалості життя, загальносвітова тенденція до старіння населення зумовлюють зростання числа захворювань, у т.ч. простати. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) і хронічний простатит є найбільш поширеними урологічними захворюваннями у пацієнтів похилого віку, що негативно впливають на стан чоловічого здоров'я і тривалість життя. Актуальність лікування цієї патології в даний час ні в кого не викликає сумніву. На конгресі Європейської асоціації урологів (Мілан, 2013) однією з найбільш широко висвітлюваних тем була терапія симптомів нижніх сечових шляхів з використанням рослинних екстрактів та препаратів нехімічної природи. Це в черговий раз підтверджує популярність подібної терапії, що постійно зростає, в усьому світі.

Гістологічні ознаки ДГПЗ наявні у 56% чоловіків віком 60 років і у 92% – до 80 років. Представлені в ході конгресу Європейської асоціації урологів (Париж, 2012) результати опитування пацієнтів із симптомами порушення сечовипускання при ДГПЗ свідчили, що 59% чоловіків навмисне обмежують споживання рідини у вечірні години, 43% – уникають відвідування місць, де відсутній туалет, 36% – відмовляються від по-

їздок на далекі відстані, 22% осіб намагаються рідше виходити з дому.

Комплексна терапія хронічного простатиту і своєчасний початок медикаментозного лікування ДГПЗ – захворювання, що має прогресуючий характер, – є ключем до успіху в контролі над симптоматикою і перебігом даної патології. Сучасні методи лікування ДГПЗ є досить різноманітними. У більшості країн з високим рівнем медицини позначилася стійка тенденція до зменшення числа оперативних втручань та підвищення інтересу до медикаментозного лікування хворих з цією нозологією. На сьогоднішній день існує дуже великий вибір лікарських засобів, призначених для лікування захворювань передміхурової залози, і цей список продовжує поповнюватися.

Численними дослідженнями доведено, що симптоми нижніх сечових шляхів відзначаються у 40-90% чоловіків у віковій групі від 50 до 80 років і старше. Так, клінічні прояви ДГПЗ мають місце у 37% пацієнтів віком 40-50 років, у 69% – 51-60 років, у 76% – 61-70 років, у 87% чоловіків старше 71 року. Саме наростання тяжкості симптомів, безпосередньо пов'язаних з проліферацією аденоматозної тканини простати, спонукало нас визначити

можливий спосіб профілактики ДГПЗ. Одним із важливих аспектів, що свідчить про актуальність профілактики рецидивів хронічного простатиту, є етіопатологічний взаємозв'язок запального процесу в тканині передміхурової залози і виникнення гіперплазії в ній. Засоби профілактики рецидивів хронічного простатиту, що використовуються на даний момент, включають курсові призначення антибактеріальних препаратів, α_{A1} -адреноблокаторів, інгібіторів 5α -редуктази, рослинних препаратів, сеансів масажу передміхурової залози. Однак вищеперелічені заходи є недостатньо ефективними і не знижують ризик виникнення та прогресування ДГПЗ (Berry S.L., Coffey D.S., Walsh P.C., Ewing L.L., 1984). Це пов'язано з тим, що дана терапія не може мати постійний характер – тривалі курси антибактеріальної терапії викликають виражені небажані ефекти, а прийом α_{A1} -адреноблокаторів має лише симптоматичний характер, не впливає на етіопатогенез ДГПЗ і не запобігає прогресуванню захворювання (Roehrborn C.G., Boyle P., Bergner D. et al., 1999). Застосування медикаментів з метою лікування та профілактики ДГПЗ в даний час не вивчено, існують тільки окремі публікації про шляхи запобігання прогресуванню хвороби, що розвинулась. Найбільш часто для лікування призначають препарати, що мають або лише симптоматичний ефект, або (за наявності патогенетичного механізму) є небезпечними, впливають на сексуальну функцію і зумовлюють розвиток низки інших небажаних реакцій. Дотепер чимало принципів питань медикаментозної терапії залишаються дискусійними і потребують подальшого вивчення. Так, недостатньо вивчено механізми дії деяких препаратів, відсутні конкретні показання до їх застосування, не уточнено критерії, що свідчать про ефективність медикаментозної терапії. Крім того, немає єдиної думки щодо тривалості медикаментозного лікування. У зв'язку з цим дані лікарські засоби використовують тільки при вираженій симптоматиці та/або за наявності достатнього об'єму гіперплазованої простати. Іншими словами, застосування цих препаратів для лікування ДГПЗ на ранніх стадіях та її профілактики не видається можливим.

Окремої уваги заслуговують наукові праці, в яких визначено ряд критеріїв ризику прогресування ДГПЗ – тих умов, за наявності яких (окремо або в сукупності) ймовірність швидкої появи клінічних симптомів захворювання вірогідно підвищується в порівнянні з чоловіками без факторів ризику. Основними критеріями прогресування ДГПЗ вважаються ступінь зниження максимальної швидкості потоку сечі (Q_{max}), збільшення об'єму залишкової сечі (V_{res}) і об'єму передміхурової залози (V_{prost}). Додатковими предикторами є частота виникнення гострої затримки сечовипускання та необхідність

оперативного лікування. Перспективним критерієм в оцінці динаміки розвитку ДГПЗ вважається зміна рівня простатспецифічного антигену (ПСА). Важливою ознакою прогресування захворювання служить збільшення кількості балів за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (IPSS), оскільки не лише об'єктивні дані, а й суб'єктивна оцінка хворим свого стану нерідко дає можливість лікарю обрати найбільш прийнятний варіант лікування. Використання вищезазначених показників дає змогу призначати терапію хворим з ДГПЗ тоді, коли симптоми захворювання ще не надто виражені.

Найбільш істотними критеріями ризику прогресування ДГПЗ є наступні:

- вік старше 47 років;
- оцінка симптомів за шкалою IPSS ≥ 8 балів;
- $Q_{max} < 15$ мл/с;
- $V_{prost}^{max} \geq 30$ см³;
- рівень ПСА $> 1,4$ нг/мл;
- $V_{res} > 50$ мл.

Сучасна теорія етіології та патогенезу ДГПЗ ґрунтується на ролі периферичного андрогену – дигідротестостерону, який утворюється при надходженні в клітини передміхурової залози тестостерону, що циркулює в крові. Дигідротестостерон акумулюється в тканині передміхурової залози під впливом ферменту 5α -редуктази, що розташовується в ядрах клітин, зв'язується з цитоплазматичними рецепторами і проникає в клітинне ядро. Після фіксації комплексу на ДНК дигідротестостерон сприяє розмноженню клітин і синтезу білків. У той же час інший фермент – ароматаза – більшу частину тестостерону перетворює на естрадіол, що має проліферативні властивості та призводить до росту ДГПЗ. Це послужило приводом для низки досліджень, спрямованих на пошук речовин, які можуть стати інгібіторами даних ферментів.

У 96,7% пацієнтів з ДГПЗ виявляються морфологічні ознаки хронічного запалення простати різного ступеня активності. У формуванні хронічного простатиту провідну роль відіграють застій простатичного секрету в ацинусах залоз внаслідок компресії їхніх протоків аденоматозною тканиною, хронічна гіпоксія і венозний стаз. Враховуючи, що наявні в арсеналі уролога лікарські засоби для патогенетичного лікування ДГПЗ, а також методики профілактики рецидивів хронічного простатиту є неефективними щодо запобігання розвитку даних захворювань, у пацієнтів цієї категорії доцільно використовувати препарати з нових груп.

Останніми роками при захворюваннях передміхурової залози почали застосовувати препарати біологічного походження, виділені з передміхурової залози великої рогатої худоби (Вітапрост, сампрост). У ході досліджень було доведено, що ці препарати мають органотропну дію, тобто впливають на процеси

ВІТАПРОСТ –

віртуозне лікування ПРОСТАТИТУ



Специфічна органотропна дія на простату



Різні форми для підбору оптимальної терапії простатитів та ДГПЗ



Поліпшення еректильної функції та параметрів еякуляту



Вітапрост, супозиторії ректальні. Код АТС G04В Х50, засоби, що застосовуються в урології.
Можливі алергічні явища у місці введення супозиторію у вигляді почервоніння, набряку, свербіж.
Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.
Виробник: ВАТ «Нижфарм», Росія.
Р.П. № UA/6358/01/01 від 18.04.2013, Р.П. № UA/6358/01/02 від 18.04.2013,
Р.П. № UA/11280/01/01 від 06.01.2011, Р.П. № UA/6358/01/01 від 28.04.2012



диференціювання в популяції клітин, з яких вони виділені. Крім того, вони мають протизапальні та імуномодуючі ефекти, впливають на показники гемостазу, посилюють синтез антигістамінових та антисеротонінових антитіл і покращують мікроциркуляцію в ураженому органі. Препарати групи біорегуляторних пептидів стали застосовувати в лікуванні пацієнтів як з хронічним простатитом, так і з ДГПЗ.

Мета даного дослідження полягала в оцінці ефективності та переносимості препарату Вітапрост у таблетованій формі по 100 мг виробництва ВАТ «Нижфарм» (Росія) у хворих з ДГПЗ та хронічним простатитом.

Матеріали і методи дослідження

Пацієнтів було розподілено на три групи. До I групи увійшли 34 чоловіки з ДГПЗ, які отримували Вітапрост в рекомендованій дозі по 1 таблетці (100 мг) 2 рази на добу протягом 30 діб; їх середній вік становив $56,8 \pm 5,3$ року. ІІ група була представлена 31 пацієнтом з хронічним бактеріальним простатитом (ХБП), яким, окрім антибактеріальної терапії (тривалістю не більше 6 тиж), проводили лікування препаратом Вітапрост по 1 таблетці 2 рази на день протягом 30 діб; середній вік – $36,0 \pm 6,4$ року. У ІІІ групу увійшло 33 пацієнти з ХБП, які отримували стандартне лікування антибіотиками тривалістю не більше 6 тиж; середній вік досліджуваних – $32,8 \pm 6,5$ року. Усі пацієнти до і через 2 міс від початку дослідження були обстежені. У пацієнтів I групи ефективність терапії оцінювали згідно з анкетуванням за шкалою IPSS з визначенням індексу якості життя (QoL). Крім того, у них визначали вміст загального ПСА в сироватці крові, виконували урофлоуметрію з реєстрацією Q_{\max} і середньої об'ємної швидкості потоку сечі (Q_{ave}), а також вимірювали V_{res} і V_{prost} . Останні два показники розраховували відповідно за допомогою трансабдомінального та трансректального ультразвукового дослідження. У ІІ і ІІІ групах ефективність лікування аналізували за даними анкетування за шкалою симптомів хронічного простатиту Національного інституту здоров'я США (NIH-CPSI). При цьому оцінювали в балах основні показники болю, дизурії та якості життя. Додатково виконували урофлоуметрію, визначали V_{res} і V_{prost} .

Результати дослідження та їх обговорення

У I групі хворих із ДГПЗ показники IPSS до початку монотерапії препаратом Вітапрост і через 2 міс спостереження становили $11,1 \pm 2,93$ і $8,96 \pm 2,31$ бала відповідно ($p < 0,001$). Індекс QoL також вірогідно знизився в зазначені контрольні терміни з 3,69 до 2,63 ($p < 0,001$). Представлені дані свідчать про істотне суб'єктивне покращення сечовипускання у пацієнтів з ДГПЗ

на фоні терапії Вітапростом. Об'єктивні параметри, що характеризують мікцію, у хворих I групи в результаті проведеного лікування зазнали статистично значимих змін. Показники Q_{\max} і Q_{ave} зросли на 7,9 і 3,1% відповідно, у той же час як V_{res} знизився на 23,8%. При цьому Q_{\max} нормалізувалася (перевищувала 15 мл/с) у п'яти (14,7%) пацієнтів. V_{prost} достовірно зменшився через 2 міс спостереження з $52,6 \pm 12,1$ до $44,8 \pm 11,9$ см³ ($p < 0,001$). Доведено, що в результаті проведеного лікування у хворих I групи вірогідно ($p < 0,001$) змінився рівень ПСА – з $3,26 \pm 0,81$ нг/мл на початку дослідження до $2,69 \pm 0,72$ нг/мл через 2 міс ($p < 0,001$).

При оцінці результатів лікування ХБП було виявлено наступні закономірності. Так, згідно з даними анкетування за шкалою NIH-CPSI, у хворих ІІа групи, які отримували крім антибактеріальних препаратів Вітапрост, показники болю, дизурії та якості життя до лікування і по його завершенню становили $3,89 \pm 1,1$ і $1,99 \pm 0,47$; $2,46 \pm 0,75$ і $1,18 \pm 0,27$; $5,32 \pm 1,28$ і $1,92 \pm 0,57$ бала відповідно ($p < 0,001$). У ІІб групі пацієнтів, які приймали тільки антибіотики, аналогічні суб'єктивні параметри змінилися з менш значущою динамікою. Показники болю і дизурії в зазначені контрольні терміни суттєво не відрізнялись – $4,12 \pm 0,97$ і $3,92 \pm 0,63$; $2,32 \pm 0,58$ і $1,97 \pm 0,57$ бала відповідно ($p < 0,05$). Якість життя покращилася більш істотно – з $4,9 \pm 1,23$ до $4,7 \pm 0,79$ бала ($p = 0,001$). Динаміка об'єктивних показників сечовиділення на фоні проведеного лікування ХБП у хворих ІІа і ІІб груп наведена нижче. Порівняно більш значуще поліпшення було виявлено у пацієнтів, які отримували Вітапрост у складі комплексної терапії захворювання. Показник V_{prost} у досліджуваних ІІа групи внаслідок лікування знизився з $23,9 \pm 3,96$ до $18,2 \pm 2,31$ см³ ($p < 0,001$); у пацієнтів, яким призначали монотерапію антибактеріальними препаратами, він знизився з $21,2 \pm 2,96$ до $20,6 \pm 2,31$ см³ ($p < 0,05$). Таким чином, серед хворих на ХБП, яким проводили комбіноване лікування із застосуванням Вітапросту, виявлена більш істотна редукція V_{prost} .

Серед пацієнтів, які отримували Вітапрост у складі комплексної терапії ХБП, вихідний патоген при завершальному обстеженні висіяли у шести (19,4%) випадках. У чоловіків, які приймали лише антибактеріальні препарати з урахуванням чутливості до них, повторне виділення мікроба, що викликав захворювання, було відзначено в постмасажній порції сечі у восьми (24%) випадках. Побічні ефекти, що виникали при лікуванні хворих на ХБП, здебільшого були пов'язані із застосуванням антибактеріальних засобів, оскільки вони зникали незабаром після їх відміни. У зв'язку з тим, що найбільша тривалість протимікробної терапії не перевищувала 6 тиж, для з'ясування скоригованого профілю

переносимості препарату Вітапрост нами окремо оцінювалися небажані реакції у пацієнтів ІІа групи з моменту припинення прийому антибіотика. У результаті було встановлено, що при продовженні терапії Вітапростом у пацієнтів побічних ефектів не відмічалось.

Застосування препарату Вітапрост у хворих з ДГПЗ дало можливість вірогідно зменшити вираженість симптомів нижніх сечових шляхів і підвищити якість життя. Дана обставина в поєднанні з хорошою переносимістю препарату зумовлює достатню комплаєнтність до лікування серед осіб, яким воно показано. Не меншої уваги заслуговують результати об'єктивного контрольованого обстеження хворих з ДГПЗ. При урофлоуметрії встановлено значне підвищення Q_{max} і Q_{ave} при вірогідному зменшенні V_{res} у досліджуваних. Зазначені зміни були очікуваними завдяки доведеному раніше релаксуючому впливу на гладкі м'язи задньої уретри і дії, направленої на підвищення скоротливості детрузора. Крім того, певну роль в об'єктивному покращенні мікції у хворих з доброякісною гіперплазією простати може відігравати і зменшення V_{prost} , зареєстроване через 2 міс після початку дослідження. Іншими словами, вплив даного лікарського засобу на сечовипускання, швидше за все, реалізується через зменшення як динамічної, так і механічної обструкції. Згідно з результатами анкетування за шкалою NIH-CPSI, у пацієнтів, які отримували Вітапрост на додаток до антибактеріальної терапії, відзначено більш значущі зміни показників болю, дизурії та якості життя, ніж у хворих, що приймали тільки антибіотики. Знеболюючу дію Вітапросту можна пояснити доведеним інгібуючим впливом препарату на вироблення медіаторів запалення арахідонового каскаду. З цим же ефектом може бути пов'язане більш суттєве зменшення V_{prost} та кількості лейкоцитів у постмасажній порції сечі в результаті комбінованого лікування Вітапростом порівняно з хворими, які отримували монотерапію протимікробними засобами.

Суб'єктивному покращенню мікції сприяла об'єктивна позитивна динаміка сечовипускання, що проявилось в підвищенні показників Q_{max} і Q_{ave} при зменшенні V_{res} . Найбільш вираженими ці зміни були в осіб, які отримували Вітапрост у складі комплексного лікування захворювання. Їх, імовірно, можна пояснити релаксацією гладком'язових елементів задньої уретри і зменшенням запальної реакції (характерної для ХБП) під впливом Вітапросту. Менша кількість вихідних патогенів у пацієнтів, яким призначали одночасно з антибіотиками Вітапрост, можливо, пов'язана з кращим дренаванням протоків залози внаслідок доведеної протизапальної та протинабрякової дії. Це мо-

гло сприяти більш ефективній природній елімінації патогенних мікробів з простати. Описана закономірність не піддається більш логічному поясненню, що вимагатиме окремого вивчення.

Висновки

Препарат біологічного походження Вітапрост може застосовуватися як монотерапія ДГПЗ, так і в складі комплексного лікування ХБП у комбінації з антибактеріальними засобами. У ході дослідження було вірогідно доведено суб'єктивну та об'єктивну ефективність Вітапросту при лікуванні вказаних доброякісних уражень простати. Препарат характеризується хорошим профілем переносимості при тривалому застосуванні.

Новый взгляд на применение препарата Витапрост у пациентов с заболеваниями предстательной железы

А.И. Бойко, Н.Д. Соснин, А.А. Губарь

Представлены результаты исследования, в котором оценивались эффективность и переносимость препарата Витапрост (таблетки 100 мг) производства ОАО «Нижфарм» (Россия) у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и хроническим бактериальным простатитом (ХБП). Результаты свидетельствовали, что препарат биологического происхождения Витапрост может применяться как в качестве монотерапии ДГПЖ, так и в составе комплексного лечения ХБП в комбинации с антибактериальными средствами. Доказана субъективная и объективная эффективность Витапроста при лечении указанных доброкачественных поражений простаты. Препарат характеризуется хорошим профилем переносимости при длительном применении.

Ключевые слова: ДГПЖ, хронический простатит, Витапрост, антибактериальные препараты.

New view for using of the preparation Vitaprost in patients with prostate diseases

A.I. Boyko, N.D. Sosnin, A.A. Gubar

The purpose of this study was to evaluate the efficacy and tolerability of Vitaprost (tablets 100 mg) in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and chronic antibacterial prostatitis (CBP). The preparation of biological origin Vitaprost can be used both as monotherapy BPH, and as part of a combined treatment of CBP in combination with antibacterial agents. It was proved the subjective and objective effectiveness of Vitaprost in the treatment of benign lesions of the prostate. It is characterized by good tolerability profile with prolonged use.

Keywords: BPH, chronic prostatitis, Vitaprost, antibacterial agents.

©

Неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів: різні терапевтичні підходи

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) належать до найбільш поширених захворювань серед жінок репродуктивного віку, що зумовлено анатомічними особливостями їх сечостатевої системи, сексуальною активністю, використанням сперміцидів. Варто зазначити, що практично кожна друга жінка хоча б раз у житті зустрічалась із цією проблемою, а у 11% – ІСШ виникають щорічно. Про сучасні підходи до лікування ІСШ розповів провідний фахівець у цій галузі, **професор кафедри урології Мюнхенського технічного університету Курт Г. Набер** у ході науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні технології в урології та андрології», яка відбулася 19-20 вересня у м. Києві.

Лідуючу позицію серед ІСШ займає гострий неускладнений цистит, прояви якого викликають сильний дискомфорт та значно погіршують якість життя людини. Він характеризується запальними змінами слизової оболонки сечового міхура, викликаними патогенними збудниками. Актуальність проблеми гострого циститу полягає також у частому розвитку рецидивів даного захворювання, що спостерігаються у 20-30% жінок (≥ 3 епізодів протягом 1 року або ≥ 2 епізодів упродовж 6 міс). Основною причиною інфікування сечовивідних шляхів у сексуально активних жінок у 75-90% випадків є саме статеве життя. Відносний ризик розвитку ІСШ підвищується з кожним незахищеним статевим актом (Hooton et al., 1996).

Збудником гострого неускладненого циститу здебільшого виступає кишкова паличка (*Escherichia coli*), значно рідше зустрічаються інші патогенні мікроорганізми (*Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*). Важливу роль у розвитку циститу відіграє вірулентність збудника. Щоб спровокувати розвиток інфекційного процесу, бактерія повинна мати властивість адгезії до слизової оболонки сечового міхура.

Лікування гострого неускладненого циститу полягає у швидкому усуненні клінічних проявів та профілактиці можливих рецидивів хвороби. Цієї мети можна досягти завдяки короткостроковій антибактеріальній терапії. І хоча даний вид лікування має багато переваг, проте у всьому світі відмічається зростаюча резистентність збудників ІСШ до антибіотиків, що формується внаслідок їх неконтрольованого застосування. Тому для лікування гострого циститу потрібно використовувати препарати, що характеризуються найбільш високим рівнем чутливості збудників до них.

Саме задля оцінки вказаної характеристики у 2003-2006 рр. було проведено багатоцентрове клінічне епідеміологічне дослідження резистентності мікроорганізмів до протимікробних препаратів, що застосовуються для лікування циститу (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis, ARES). У ньому взяли участь 4264 пацієнти з інфекційними захворюваннями нижніх відділів сечовивідних шляхів з 10 країн (Австрії, Франції, Німеччини, Угорщини, Італії, Нідерландів, Польщі, Росії, Бразилії та Іспанії). Результати бактеріологічних досліджень свідчать, що в більшості випадків (76,7%) збудником гострого неускладненого циститу є кишкова паличка. Виділені штами *E. coli* зберігали високий ($> 90\%$) рівень чутливості до фосфоміцину, мецилінаму, нітрофурантоїну та ципрофлоксацину; були помірно чутливими (80-90%) до амоксициліну/клавуланату, цефуроксиму і налідиксової кислоти та практично резистентними до ампіциліну і триметоприму/сульфаметоксазолу. На жаль, в інших країнах світу, зокрема у Кореї, Індії та Пакистані, резистентність основних збудників ІСШ навіть значно вища.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів щодо лікування ІСШ, для емпіричної терапії гострого неускладненого циститу у жінок препаратами вибору є фосфоміцин, мецилінам і нітрофурантоїн. Деякі науковці вважають, що фторхінолони необхідно використовувати тільки при тяжких

захворюваннях, бажано після визначення чутливості збудника до них. Це пов'язано з підвищенням резистентності патогенних мікроорганізмів до даних антибактеріальних лікарських засобів.

Існує пряма кореляція між використанням антибіотиків і розвитком резистентності до них: неконтрольоване їх призначення призводить до різкого підвищення рівня резистентності. Цю проблему можна вирішити шляхом обмежувальної стратегії застосування антибактеріальних препаратів. Однак чутливість мікроорганізмів не завжди відновлюється після припинення прийому антибіотиків. Тому існує гостра необхідність раціонального використання даної групи препаратів та пошуку альтернативних шляхів лікування ІСШ.

Прикладом цього може слугувати тактика лікування безсимптомної бактеріурії – наявності бактерій у середній порції сечі у кількості $\geq 10^5$ КУО/мл, визначеній двічі з інтервалом ≥ 24 год, за відсутності інших симптомів ІСШ. Раніше при такому діагнозі завжди призначали антибіотики, сьогодні ж показаннями до їх застосування вважаються: наявність безсимптомної бактеріурії в період вагітності, перед проведенням урологічних операцій і трансплантації нирок. У всіх інших випадках (зокрема при цукровому діабеті, в пре- та постменопаузальний періоди) антибіотики при безсимптомній бактеріурії не призначають.

Ці рекомендації підтверджуються доказовими даними кількох досліджень. Так, Harding et al. (2002) при порівнянні ефективності антибактеріальної терапії і плацебо в лікуванні безсимптомної бактеріурії у пацієнтів із цукровим діабетом не спостерігали значних відмінностей. Метою ще одного дослідження (Cai T. et al., 2012) було визначення впливу застосування антибіотиків на частоту розвитку епізодів ІСШ у молодих жінок. Учасниці однієї групи приймали антибіотики, а в іншій використовувалася лише тактика спостереження. Результати дослідження показали, що за відсутності антибіотикотерапії кількість епізодів ІСШ навіть менша, ніж при її застосуванні.

Подібне явище пояснюється тим, що низьковірulentні (апатогенні) мікроорганізми, характерні для безсимптомної бактеріурії, перебуваючи в сечовивідних шляхах, не дають можливості розмножуватися там патогенним штамом. Це явище називають «бактеріальною інтерференцією». У Швеції такий ефект використовується для профілактики гострого циститу і його рецидивів.

З огляду на необхідність пошуку альтернативи антибактеріальній терапії варто порівняти її результати із симптоматичним лікуванням. Саме з цією метою J. Bleidorn et al. (2010) провели рандомізоване контрольоване дослідження, у ході



Bionorica®

Запалення нирок?
Цистит?

Канефрон® Н



- ✓ німецька якість фітопрепарату
- ✓ значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
- ✓ потенціювання протизапальної терапії⁴



ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012

Розкриваючи силу рослин

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг.
Краплі оральні: 100 крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.
Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту.
Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою №60 Р.П. UA/4708/02/01 від 09.08.2011.
Канефрон® Н краплі оральні 100 мл UA/4708/01/01 від 09.08.2011.

Джерело: 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательству. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф. 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободя Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоров'я людини, 3(30): 85-90.

Виробник: ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9.
Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: info@bionorica.ua



якого порівнювали ефективність ібупрофену з антибіотиком (ципрофлоксацином) в лікуванні неускладнених ІСШ. У дослідженні брали участь 80 жінок віком 18-85 років з дизуричними проявами, що не мали обтяжливих факторів. Хворі 1-ї групи отримували ібупрофен дозою 400 мг 3 рази на добу протягом 3 днів, пацієнтки 2-ї групи – ципрофлоксацин дозою 250 мг 2 рази на добу протягом 3 днів. Інтенсивність клінічних проявів оцінювали за бальною шкалою (від 0 до 4) на початку дослідження, на 4; 7 і 28-й день. Згідно з його результатами, клінічні прояви гострого циститу зменшилися в обох групах, проте частота бактеріурії була нижчою серед учасниць, які отримували ципрофлоксацин. Однак, незважаючи на перевагу антибактеріальної терапії, що полягає в ефективній ерадикації збудника, роль симптоматичного лікування також залишається дуже вагомою.

Альтернативою антибактеріальній терапії при лікуванні неускладнених ІСШ також можуть бути рослинні препарати, зокрема Канефрон Н, який поєднує у собі антимікробну та симптоматичну дію. Компоненти, що входять до його складу (золототисячник, любисток, розмарин), сумісно проявляють діуретичний, спазмолітичний, антибактеріальний, нефропротекторний, антиоксидантний та протизапальний ефекти.

Антимікробна дія препарату зумовлена вмістом широкого спектру природних речовин, які пригнічують життєдіяльність більшості збудників ІСШ та адгезивну здатність *E. coli* до уротелію. Канефрон Н представлений у двох лікарських формах – таблетки та краплі. Дорослим препарат призначають по 2 таблетки або по 50 крапель 3 рази на добу, дітям віком старше 6 років – по 25 крапель або по 1 таблетці 3 рази на добу, від 1 до 5 років – по 15 крапель 3 рази на добу.

Задля більш детальної оцінки ефективності та безпечності Канефрону Н ми спільно з колегами проаналізували клінічний досвід його застосування в профілактиці та лікуванні урогенітальних і гестаційних захворювань у країнах Східної Європи та Центральної Азії, зокрема й в Україні та Росії. В огляді було використано дані 16 клінічних досліджень ефективності, безпечності і додаткових ефектів препарату в порівнянні зі стандартною терапією. Результати проведеного аналізу свідчать, що Канефрон Н

має високу клінічну ефективність, проте більшість досліджень були неконтрольованими, що зумовлює необхідність проведення подальших добре спланованих досліджень.

У зв'язку з цим на особливу увагу заслуговують результати нового відкритого нерандомізованого багатоцентрового дослідження, очолюваного д.мед.н., професором Д.Д. Івановим (Україна). У ньому вивчали ефективність і безпечність монотерапії Канефроном Н у лікуванні неускладнених ІСШ. У дослідженні брали участь 125 пацієнток, які приймали препарат у відповідній дозі протягом 7 днів. Їх стан оцінювали на 1; 7 і 37-й день при проведенні огляду, лабораторних та інструментальних досліджень. У разі погіршення клінічної картини або відсутності позитивних змін призначали антибіотик. На 7-й день дослідження оцінювали стан пацієнтки, необхідність призначення антибіотикотерапії та наявність побічних ефектів. У жодної зі 125 жінок не було зафіксовано несприятливих ефектів, пов'язаних із застосуванням Канефрону Н. При цьому 97,6% осіб не потребували додаткового призначення антибіотика до 7-го дня монотерапії Канефроном Н, що підтверджує ефективність даного фітопрепарату.

Під час оцінки інтенсивності симптомів (дизуричних проявів, частоти сечовипускань і загальної тяжкості стану) було виявлено, що 71,2% пацієнток характеризували їх як лише незначні, що було оцінено як клінічне одужання. Важливо зазначити, що у жінок за час дослідження дещо знизилася частота бактеріурії та не виникало рецидивів захворювання.

Оскільки зростання ступеня резистентності збудників ІСШ до антибіотиків стає дедалі поширенішим, потрібно шукати альтернативні шляхи лікування. В урології з цією метою можна успішно використовувати комбінований рослинний препарат Канефрон Н, який не тільки дає можливість усунути клінічні прояви захворювання, а й має антибактеріальний ефект. До того ж, оскільки до складу препарату входять лише рослинні компоненти, побічних ефектів при його застосуванні практично не спостерігається. Тому Канефрон Н можна призначати не тільки дорослим, а й дітям з першого року життя.

Підготував Олександр Шмерхльов

□

Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: три стороны одной проблемы*

И.А. Тюзиков, к.мед.н., профессор Российской академии естествознания;
С.Ю. Калинин, д.мед.н., профессор; Л.О. Ворслов, к.мед.н., профессор;
Ю.А. Тишова, к.мед.н., доцент кафедры эндокринологии ФПК МР РУДН

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) известна врачам давно, но до сих пор этиология и патогенез этого самого распространенного урологического заболевания остаются предметом научных дискуссий [1-9]. На фоне значительных прогресса в области фармакологии ДГПЖ и усовершенствования методов ее хирургического лечения как-то особняком стоит проблема, которую все считают вполне решенной, и возвращаться к ней снова и снова вроде бы не имеет никакого смысла. Речь идет о бессимптомной ДГПЖ, которая, несмотря на свое современное и всех устраивающее решение (тактика активного динамического наблюдения), по нашему мнению, остается одним из самых существенных камней преткновения у пациентов урологического профиля.

Исторически сложилось так, что ДГПЖ в отсутствие эффективных медикаментозных препаратов долгое время была типичным хирургическим заболеванием. С появлением в конце XX в. α_1 -адреноблокаторов, а в начале XXI в. — ингибиторов 5α -редуктазы мы поняли, что ДГПЖ больше не является исключительно хирургическим заболеванием предстательной железы и что ее можно лечить консервативными методами [1-9]. В настоящее время количество операций по поводу ДГПЖ в мире и России существенно уменьшилось, и около 70% пациентов получают эффективную консервативную (медикаментозную) терапию, цель которой, согласно большинству руководств, состоит в улучшении или полном купировании симптомов нижних мочевых путей (СНМП). Это ведет к улучшению качества жизни, а также к предотвращению осложнений, таких как острая задержка мочеиспускания (ОЗМ) и ретенционные изменения в почках и верхних мочевых путях [4, 8, 9].

С другой стороны, бессимптомная ДГПЖ традиционно подлежит лишь динамическому наблюдению [4, 8, 9]. В этом еще один клинический парадокс. Мы начинаем лечить пациентов, когда уже появляются СНМП, приводящие их к урологу. Но лечить заболевания на ранних стадиях, не доводя пациента до операционного стола, — разве не в этом смысл профилактической урологии XXI в.? С учетом имеющихся положений известным фактором риска развития и прогрессирования ДГПЖ считается возраст и гормональный дисбаланс, с ним ассоциированный [4]. В то же время эффективных медикаментозных методов профилактики ДГПЖ современная урология не имеет [3-5, 8, 9]. Если цель терапии ДГПЖ — улучшение качества жизни пациента, то становится понятным, что у бессимптомного пациента с увеличенной предстательной железой оно существенно не страдает, а потому лечить такого больного не надо. Сегодня требуется междисциплинарный взгляд на проблему бессимптомной ДГПЖ, т.к. она может стать не просто поводом для профилактического назначения целого ряда препаратов, но и своеобразным урологическим маркером системных гормонально-метаболических нарушений у мужчин, что мы и попытались сделать в данной дискуссионной статье.

Современные особенности эпидемиологии ДГПЖ

ДГПЖ — наиболее частая доброкачественная опухоль у мужчин, четко связанная с возрастом [1-3]. Она не представляет прямой угрозы жизни, но характерные для нее СНМП способны существенно снизить качество жизни пациентов [4-6]. Различной выраженности СНМП/ДГПЖ наблюдаются у 30-50% мужчин в возрасте старше 65 лет, при этом первые симптомы нарушения мочеиспускания отмечаются

* Русский медицинский журнал, 2013, № 34.

уже у 10% мужчин старше 40 лет [3, 4, 6]. С возрастом частота гистологической и клинически значимой ДГПЖ повышается, при этом максимум заболеваемости приходится на возраст 70 лет [4, 5]. Истинная эпидемиологическая распространенность клинически значимой, а тем более бессимптомной ДГПЖ является сложной задачей для изучения и остается объективно неизвестной [3, 4, 9].

По данным некоторых статистических исследований, средняя частота обращаемости мужчин к урологу по поводу ДГПЖ в России составляет не менее 137 человек на 100 тыс. мужского населения [1, 3, 4]. Вряд ли это объективные и достоверные показатели, т.к. не все пациенты с СНМП/ДГПЖ обращаются к урологу. А.Л. Верткин и соавт. (2009) отмечают важнейшую современную особенность эпидемиологии урологических заболеваний в целом, которая состоит в том, что в течение последних 5 лет величина прироста частоты заболеваний органов мочеполовой системы в России превысила таковую при сердечно-сосудистой патологии, а ДГПЖ стала самым распространенным урологическим заболеванием мужчин пожилого и старческого возраста [7].

Согласно современным классическим представлениям, ДГПЖ является примером возраст-ассоциированной, хронической и прогрессирующей патологии у мужчин [8, 9]. Исследование Olmsted county (популяционное [2115 мужчин 40-79 лет] наблюдение в течение 12 лет) показало, что при естественном течении ДГПЖ происходит ухудшение по основным параметрам заболевания: симптоматика увеличивается на ~0,18 балла/год; максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) снижается на ~2% в год; размеры простаты увеличиваются на ~1,9% в год [10]. Доказанными факторами развития заболевания и его прогрессирования являются возраст (старше 50 лет), уровень простатспецифического антигена (ПСА) ($> 1,5$ нг/мл), объем предстательной железы (> 40 см³) и степень выраженности СНПМ (> 7 баллов по шкале IPSS-QL) [4, 8, 9]. Определенными прогнозирующими факторами являются также степень ноктурии и изменения потока струи мочи, выявляемые при урофлоуметрии [4, 8, 9].

Эпидемиологические исследования показывают, что даже у больных со значительным увеличением предстательной железы клинические симптомы долгое время могут не развиваться, т.к. прямых корреляций между размерами простаты и СНМП не выявлено [4, 7, 11]. Эти и ряд других факторов обуславливают определенные проблемы ранней диагностики ДГПЖ в России. Прежде всего к ним можно отнести любовь к самолечению (причем самолечению, когда больные принимают препараты, ориентируясь на агрессивную рекламу в СМИ непроверенных

лекарственных средств); нежелание обращаться к врачу или недоверие к нему; расценивание СНМП как закономерное проявление старости; убежденность, что эти проявления заболевания современная медицина лечить не может. Итог диагностики ДГПЖ в России плачевен: многие больные доводят себя до операционного стола в связи с возникновением осложнений заболевания, чему нередко способствуют и врачи, отказывая больным в терапии любых СНМП/ДГПЖ, мотивируя отказ лишь их «мягкой» выраженностью.

Таким образом, диагностика ДГПЖ в России поздняя, что не может рассматриваться как позитивный момент профилактической медицины XXI в. [7, 12]. Вместе с тем рассматривать сложности ранней диагностики ДГПЖ только как российскую особенность было бы неправильно. Проведенное в Италии исследование, включавшее 18 540 мужчин (средний возраст 66 лет) с СНМП, показало, что средний балл по шкале IPSS-QL у них не превышал 14, и это позволило в 87% случаев квалифицировать больных как не имеющих клинически значимых симптомов (!) [1]. Основной причиной нежелания обращаться к врачу у 70% больных было мнение, что указанные урологические нарушения являются следствием старения, а у 48% – страх перед возможной операцией. По данным дополнительного обследования, 86% больных нуждались в лечении (84% – в консервативном), 34% из них были направлены к урологу с первичного приема врача общей практики [1]. По мнению А.Л. Верткина и соавт. (2009), с учетом того, что посещение уролога для многих мужчин ассоциировано с определенным непонятным страхом и «ударом по мужскому самолюбию», помочь в скрининге на ДГПЖ могут и должны врачи общей практики, к которым в первую очередь обращается мужчина практически с любыми проблемами со здоровьем [7]. Однако российская медицина пока не готова к такому решению проблемы ни с кадровой, ни с технической, ни с методологической точек зрения, т.к. даже среди урологов продолжаются споры по поводу того, когда начинать лечить ДГПЖ и что делать с бессимптомными пациентами и выявленной случайно увеличенной предстательной железой.

ДГПЖ: современные тенденции и противоречия медикаментозной терапии

Медикаментозная терапия, включающая α_1 -адреноблокаторы, М-холинолитики и ингибиторы 5 α -редуктазы, – первая линия лечения ДГПЖ, изменившая наши представления о ДГПЖ как хирургическом заболевании [8, 9]. За последние 15 лет количество хирургических вмешательств по поводу ДГПЖ сократилось на 30% и имеет тенденцию к дальнейшему

сокращению [4, 9]. Учитывая, что рост заболеваемости ДГПЖ идет параллельно с повышением частоты возрастного андрогенного дефицита у мужчин, мы полагаем, что если рекомендованным классом препаратов в лечении пациентов с ДГПЖ и возрастным гипогонадизмом станут еще и андрогены, то количество операций по поводу ДГПЖ будет единичным. Пока же андрогенотерапия рассматривается Европейским сообществом урологов как разрабатываемый и перспективный метод терапии симптоматической ДГПЖ, хотя к настоящему времени проведено огромное количество исследований, доказавших патогенетическую связь СНМП/ДГПЖ с дефицитом тестостерона [10-15]. Парадокс в том, что в нашей стране количество операций по поводу ДГПЖ, несмотря ни на что, остается немалым, и нередко на операционный стол попадают пациенты, не получавшие ранее терапии ни α_1 -адреноблокаторами, ни ингибиторами 5α -редуктазы либо принимавшие эти препараты без клинического эффекта. Почему? Потому, что мы до сих пор не знаем, как подходить к нестандартному больному с ДГПЖ. Как лечить? Когда начинать лечить? Чем лечить? Мы до сих пор не используем в полной мере эффективнейшего класса препаратов патогенетической терапии ДГПЖ – ингибиторов 5α -редуктазы, реально и достаточно быстро приводящих к уменьшению размеров предстательной железы и значительному улучшению мочеиспускания, потому что мы боимся побочных эффектов на половую функцию, которые можно успешно нивелировать назначением андрогенных препаратов [12]. Несвоевременное и недостаточное использование в клинической практике ингибиторов 5α -редуктазы сопряжено с повышением необходимости в хирургическом вмешательстве, после которого у ряда пациентов восстановление нормальной половой функции уже невозможно [12].

Мы полагаем, что понятия «стандартный больной» в медицине вообще быть не может, т.к. все больные разные! Именно попытки стандартизации наших пациентов приводят сегодня не только к лечебно-диагностическим трагедиям в отношении большинства урологических заболеваний, но и лишают врача-клинициста уникальной возможности использовать свое клиническое мышление, профессиональные эрудицию и кругозор на благо патогенетической диагностики и терапии конкретного и нестандартного в подавляющем большинстве случаев пациента!

На наш взгляд, нестандартный больной с ДГПЖ – это пациент, имеющий симптоматическое/бессимптомное увеличение предстательной железы, клинико-лабораторные признаки возрастного гипогонадизма, а также другие метаболические нарушения, ассоциированные с низким уровнем тестостеро-

на (прежде всего ожирение, сахарный диабет [СД] 2-го типа, инсулинорезистентность, дислипидемию). Именно эти патологические состояния и составляют суть возраст-ассоциированной мужской эндокринопатии. Такой пациент требует нестандартного лечения, включающего вместе с патогенетической терапией ингибиторами 5α -редуктазы и симптоматической терапией α_1 -адреноблокаторами обязательную коррекцию гипогонадизма – ключевого патогенетического механизма инсулинорезистентности, лежащей в основе индукции и прогрессирования ДГПЖ (что доказано многочисленными клинико-экспериментальными исследованиями последних лет), а также общепризнанного триггера активации интрапростатической системы ферментов 5α -редуктаз, считающейся основным механизмом железистой пролиферации предстательной железы [10-18]. При слабовыраженных СНМП/ДГПЖ или их отсутствии, не оказывающих выраженного влияния на качество жизни (IPSS < 7 баллов, QL < 3), большинство руководств рекомендует динамическое наблюдение за пациентом с любым объемом предстательной железы (уровень доказательности 1b; уровень рекомендательности А) [4, 8, 9]. Однако медикаментозная терапия ассоциирована с меньшим риском необходимости оперативного вмешательства, чем отсутствие лечения (наблюдение) (риск операции при лечении/риск операции без лечения = 0,76) [19].

Что такое бессимптомная ДГПЖ с точки зрения уролога?

Уролог в ДГПЖ видит прежде всего опухоль, которую необходимо при малейших подозрительных пальпаторных данных дифференцировать от рака предстательной железы. Считается, что после пальцевого ректального исследования (ПРИ) проведения ПСА-теста как первичного теста серологической диагностики в большинстве случаев достаточно для определения дальнейшей тактики ведения пациента [20-22]. При анкетировании по шкале IPSS-QL мало-симптомной ДГПЖ считаются случаи, когда суммарный балл не превышает 7, а при выявлении суммарного балла, равного 0, констатируется отсутствие СНМП (бессимптомная ДГПЖ) [4, 8, 9, 25].

Таким образом, с точки зрения уролога-хирурга, бессимптомная ДГПЖ – это доброкачественная опухоль предстательной железы (ПСА < 4 нг/мл), что подтверждается выявлением увеличенной простаты при ПРИ и УЗИ при условии полного отсутствия СНМП (суммарный балл IPSS-QL равен 0) и остаточной мочи после мочеиспускания, а также риска осложнений ДГПЖ, которые являются абсолютными показаниями

к операции независимо от ее размеров (ОЗМ в анамнезе, рецидивирующая инфекция мочевых путей + ДГПЖ, гематурия + ДГПЖ, камни мочевого пузыря + ДГПЖ, почечная недостаточность + ДГПЖ, дивертикулы мочевого пузыря + ДГПЖ, «средняя доля» аденомы) [4]. Однако урологи хорошо знают, что полной корреляции ни по одному из морфометрических параметров ДГПЖ и ее клиническими проявлениями не существует [22, 23]. Выявление СНМП при ДГПЖ по опроснику IPSS-QL в целом ряде случаев не способствует получению объективной информации о состоянии нижних мочевых путей при первичном обследовании пациентов, что связано с неспособностью многих из них адекватно оценить характер своего мочеиспускания. Кроме того, в клинической практике чрезвычайно мало внимания уделяется такому симптому, как ноктурия, которая традиционно связывается лишь с ДГПЖ. Однако это не просто один из СНМП – это ранний маркер дисфункции нижних мочевых путей (в частности ишемической цистопатии), который отражает дисбаланс гормонально-метаболического фона и одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин [6, 24]. Урологический взгляд на ДГПЖ, как мы полагаем, соответствует оценке преимущественно макроморфометрических параметров ДГПЖ, за которыми не видны ее структурные особенности, патофизиологические и эндокринные аспекты.

Иными словами, урологи включаются в лечебный процесс при ДГПЖ лишь на этапах дальнейшего ее симптоматического развития или повышения уровня ПСА (необходимость дифференциальной диагностики с раком предстательной железы), а стадия бессимптомной ДГПЖ ими чаще недооценивается, т.к. не представляет хирургического интереса. При урологическом подходе к проблеме бессимптомной ДГПЖ никогда не оценивается тот соматический и метаболический фон, на котором у пациента выявлено увеличение простаты без значимых клинических симптомов [25].

Решение о динамическом наблюдении больного с бессимптомным увеличением предстательной железы принимается врачом как бы автоматически, по аналогии с любыми другими доброкачественными опухолями, которые можно долго наблюдать. При этом набор стандартных препаратов совершенно одинаков как для больных без метаболических нарушений, так и для метаболически дискредитированных пациентов (например с ожирением, СД 2-го типа и т.д.). Однако между опухолями предстательной железы и других органов имеется одно кардинальное отличие – предстательная железа является андрогензависимым органом, и об этом лучше урологов знают патофизиологи и эндо-

кринологи. Поэтому только они могут ответить на актуальный вопрос: всегда ли при увеличенной простате отсутствие СНМП означает полное мужское здоровье и отсутствие показаний к терапии?

Что такое бессимптомная ДГПЖ с точки зрения патофизиолога?

Экспериментаторы и патофизиологи продвинулись гораздо дальше клиницистов-урологов в понимании патофизиологических механизмов ДГПЖ, большинство из которых прямо или косвенно являются гормонально-обусловленными (теория «стволовой» клетки, дигидротестостероновая теория, теория андрогенно-эстрогенного дисбаланса, теория стромально-эпителиальных взаимоотношений, теория ингибирования клеточного апоптоза [программированной смерти клетки]) [3, 4].

Предрасположенность к развитию ДГПЖ может быть связана с генетическими особенностями андрогенных рецепторов: у мужчин с меньшим числом триплетов CAG в гене андрогенного рецептора вероятность развития ДГПЖ выше, чем у тех, ген которых содержит большее число этих триплетов [26, 27]. Гипогонадизм – плохой прогностический маркер течения ДГПЖ [28, 29]. Дефицит тестостерона является доказанным патогенетическим фактором развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции (в т.ч. в тазовых и простатических сосудах), которая в урогенитальном тракте проявляется в виде тазового атеросклероза [28]. В его основе лежит дефицит индуцируемого тестостероном оксида азота (NO) [28, 29]. Дефицит NO в простате является предиктором нарушения простатической гемодинамики, гипоксии органа с активацией системы фибробластов, что может приводить к усилению склеротических процессов в паренхиме предстательной железы или ее гиперплазии [13, 15, 17, 18].

Уровень мужских половых гормонов находится в обратной корреляции как от степени выраженности ожирения, так и от уровня инсулина крови – гормона с выраженным митогенным эффектом [30-35]. Работы по изучению роли андрогенного дефицита в патогенезе заболеваний предстательной железы достоверно продемонстрировали его патофизиологическую роль в инициации и прогрессировании большинства ее заболеваний, в т.ч. СНМП/ДГПЖ [13, 16, 30-34]. В лабораторной модели инсулинорезистентности доказан патофизиологический эффект инсулина на предстательную железу – на фоне избытка инсулина и индуцируемой им симпатической гиперактивности возникали СНМП в условиях активации простатической пролиферации или даже без таковой [13, 16]. Андрогенный дефицит, ассоциированный с ожирением и СД 2-го типа, является одной

из ведущих причин любых СНМП у мужчин, а не только ассоциированных с ДГПЖ [25]. Изолированная однократная ноктурия, на которую большинство урологов может не обратить должного внимания, тоже может быть ранним маркером андрогенного дефицита у мужчин [24, 25].

Таким образом, с патофизиологической точки зрения ДГПЖ является результатом взаимодействия целого ряда гормонально-метаболических факторов, имеющих свою точку приложения в ткани предстательной железы, которые реализуют свои негативные эффекты посредством местных простатических факторов роста (в частности через инсулиноподобные факторы роста 1, 2, 3, фактор некроза опухоли α , фактор роста нервных окончаний FGN, фибробластический фактор роста FGF и т.д.) [10-18]. Следовательно, точка зрения патофизиолога на сущность ДГПЖ коренным образом отличается от точки зрения уролога-практика. В ее основе лежит оценка преимущественно микроскопических параметров железы, но в связке с системными гормонально-метаболическими механизмами. По нашему мнению, такой подход близок к идеальному, к возможности патогенетически правильно построить диагностику и лечение больных.

Что такое бессимптомная ДГПЖ с точки зрения эндокринолога?

Для эндокринолога – это темная лошадка, о которой можно ничего не знать, – ведь есть урологи со скальпелями. При выявлении у своих профильных пациентов сопутствующей ДГПЖ эндокринолог в лучшем случае ограничится вопросом относительно получения лечения у уролога, а в худшем – сбор урологического анамнеза у пациента старшей возрастной группы не проводится вообще! Однако имеются новые уникальные данные, свидетельствующие о патогенетическом единстве метаболического синдрома (МС) и СНМП/ДГПЖ [13, 36-43].

S. Ozden et al. (2007) обследовали 78 мужчин с СНМП/ДГПЖ и пришли к выводу, что при наличии МС наблюдались достоверно более значительный, чем при его отсутствии, общий объем предстательной железы (1,0 против 0,64 мл/г соответственно) и медиана ежегодного прироста переходной зоны (1,25 против 0,93 мл/г соответственно) [13]. Дополнительно у больных с МС был отмечен достоверно более высокий уровень ПСА в сыворотке крови, который может считаться, по их мнению, индексом простатического объема и выраженности СНМП [13]. J. Hammarsten et al. (1998) установили, что мужчины с СД 2-го типа, леченой артериальной гипертензией и дислипидемией имели более высокую медиану роста ДГПЖ [26]. Авторы отметили, что ежегодная шкала роста ДГПЖ была непосредственно связана с диастолическим ар-

териальным давлением и ожирением и обратно пропорционально – с уровнем липопротеинов высокой плотности, а уровень инсулина сыворотки крови непосредственно коррелирует с общим объемом предстательной железы [36]. V. Kupelian et al. (2009) продемонстрировали, что присутствие МС было достоверно связано с более высоким баллом по шкале American Urological Association (AUA)-Symptom Index Score [37]. Мужчины моложе 60 лет с МС более вероятно сообщали о периодическом неполном опорожнении мочевого пузыря и ноктурии [37]. O. Demir et al. (2009) показали, что МС и его компоненты (артериальная гипертензия и особенно леченая, повышенный уровень глюкозы крови или медикаментозно компенсированный СД 2-го типа, а также увеличение окружности талии) были ассоциированы с большей выраженностью СНМП/ДГПЖ [38]. M.C. Michel et al. (2004) показали, что артериальная гипертензия непосредственно связана с СНМП/ДГПЖ по шкале IPSS и обратно пропорциональна максимальной объемной скорости потока мочи (Q_{max}) [39]. В японском перекрестном исследовании также показано, что мужчины, получающие терапию по поводу артериальной гипертензии или СД 2-го типа, более достоверно сообщают о СНМП [40]. Автономная гиперактивность, высокие уровни эндотелина 1 и интерлейкина 8 в сочетании с низким уровнем NO, обнаруженными при МС, в результате могут повышать активность РОК-системы и приводить к развитию СНМП/ДГПЖ [41-43]. Все эти патофизиологические нарушения протекают на фоне эндокринных нарушений (андрогенного дефицита, ожирения и инсулинорезистентности), которые, по нашему мнению, являются важнейшими компонентами не только МС у мужчин, но и ДГПЖ [44-48].

Заключение

Понимая сложность и многогранность затронутой в статье темы, мы отдаем себе отчет в том, что наша точка зрения может существенно отличаться от традиционной и общепринятой. Однако, работая в междисциплинарной команде специалистов-единомышленников, мы поняли, что обрели счастье творческого и конструктивного решения практически всех проблем мужского здоровья на высоком методическом и профессиональном уровне. Представленная собственная концепция бессимптомной ДГПЖ основана не только на обширном литературном материале, но и на собственном большом клиническом опыте лечения больных урологическими заболеваниями на фоне системных нарушений метаболизма. Мы пришли к выводу, что в настоящее время только работа в команде специалистов может реально помочь нашим пациентам получать качественное медикаментозное лечение, которое не просто

облегчает симптомы того или иного заболевания, но и делает мужчину здоровым во всех отношениях. Мы поняли, что такое комплексное междисциплинарное взаимодействие и единое направленное клиническое мышление и есть тот идеал современной медицины, к которому нужно стремиться всем. Не стандартизация, а индивидуализация наших пациентов на фоне современных новых данных об этиопатогенезе ДГПЖ, внедрения их в широкую клиническую практику, профессионального роста врачей разных специальностей в условиях доказательной медицины могут обеспечить реализацию принципов медицины XXI в., которая должна быть патогенетической и носить выраженный профилактический характер.

Литература

1. Marberger M., Harkaway R., de la Rossette J. Optimizing the medical management of benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.* 2004. № 45 (4). P. 411-419.
2. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройства мочеиспускания. М.: Литтерра, 2006. 208 с.
3. Аляев Ю.Г. (ред.) Болезни предстательной железы М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 240 с.
4. Лопаткин Н.А. (ред.) Урология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.
5. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 576 с.
6. Вишневский Л.Е., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б. Обструктивная ноктурия. М.: АНМИ, 2007. 162 с.
7. Верткин А.Л., Родюкова И.С., Галкин И.В., Арина Е.Н. Не просто простата: проблемы доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пожилых // *Фарматека.* 2009. № 9. С. 50-55.
8. Oelke M., Bachmann A., Descalzeaud A. et al. Guideline Male LUTS. EAU, 2011. 68 p.
9. Oelke M., Bachmann A., Descalzeaud A. et al. Guideline on Management of Male Low Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU, 2013. 74 p.
10. Bloch W., Klotz T., Loch C. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide // *Prostate.* 1997. № 33. P. 1-8.
11. Haider A., Gooren L.J., Padungtod P., Saad F. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men // *Andrologia.* 2009. № 41. P. 7-13.
12. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А. и др. Комбинированная терапия андрогенами и ингибиторами 5 α -редуктазы в лечении пациентов ДГПЖ с возрастным гипогонадизмом: целесообразность, эффективность и безопасность // *Consilium Medicum.* 2012. № 7. P. 10-18.
13. Ozden C., Ozdal O.L., Urgancioglu G. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.* 2007. № 51. P. 199-203.
14. Roberts R.O., Jacobson D.J., Rhodes T. Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia // *Prostate.* 2004. № 61. P. 124-131.
15. Ziada A., Rosenblum M., Crawford E.D. Benign prostatic hyperplasia: an overview // *Urology.* 1999. № 53. P. 1-6.
16. McVary K.T., Rademaker A., Lloyd G.L., Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2005. № 174(4 Pt 1). P. 1327-1333.
17. Medina J.J., Parra R.O., Moore R.G. Benign prostatic hyperplasia (the aging prostate) // *Med. Clin. North. Am.* 1999. № 83. P. 1213-1229.
18. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Заболевания предстательной железы и метаболический синдром: новая патогенетическая концепция (литературный обзор) // *Медицинский алфавит. Больница.* 2011. № 4. С. 38-43.
19. Jacobsen S.J., Girman C.J., Guess H.A. et al. Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men // *J. Urol.* 1996. № 155. P. 595-600.
20. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. Биопсия предстательной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 208 с.
21. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы. М.: МЕДпресс-Информ, 2008. 320 с.
22. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Современный алгоритм обследования и лечения больных аденомой предстательной железы // *Урология.* 2007. № 3. С. 87-93.
23. Абоян И.А., Абоян В.Э., Павлов С.В. Уродинамические несоответствия у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты: Материалы IV Всероссийского конгресса «Мужское здоровье». М., 2008. С. 40-41.
24. Тюзиков И.А., Фомин А.М., Калинин С.Ю. Ноктурия как новый интегративный маркер системных нарушений метаболизма у мужчин. Материалы I конгресса урологов Сибири. Кемерово, 2012. С. 335-338.
25. Тюзиков И.А. Междисциплинарные аспекты уроандрологических заболеваний. Патогенез. Диагностика. Фармакотерапия. Saarbrucker: Lambert Academic Publishing, Germany. 2012. 365 с.
26. Chawnsang C. Androgens and androgen receptor: mechanisms, functions, and Clinical Applications. USA: Kluwer Academic Publishers, 2002. 503 p.
27. Price D.T., Schwinn D.A., Lomasney J.W. et al. Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha 1 adrenergic

receptor subtypes in human prostate // *J. Urol.* 1993. № 150. P. 546-551.

28. Guay A.T. ED2: erectile dysfunction = endothelial dysfunction // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2007. № 36. P. 453-463.

29. Gupta A., Gupta S., Pavuk M., Roehrborn C.G. Anthropometric and metabolic factors and risk of benign prostatic hyperplasia: a prospective cohort study of Air Force veterans // *Urology.* 2006. № 68. P. 1198-1205.

30. Traish A.M., Saad F., Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance // *J. Androl.* 2009. № 30. P. 23-32.

31. Печерский А.В., Домбровская Ю.А., Печерская О.В., Мороз Б.Т. Роль частичного возрастного андрогенного дефицита в развитии инсулинорезистентности и нарушений микроциркуляции: Материалы Международного конгресса по андрологии. Сочи, Дагомыс, 2009. С. 132.

32. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis // *Q. J. Med.* 1986. № 61. P. 1081-1090.

33. Rustenbeck I. Desensitization of insulin secretion // *Biochem. Pharmacol.* 2002. № 63. P. 1921-1935.

34. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* 2002. № 346. P. 393-403.

35. Бернштейн Л.М. Антидиабетический бу-гуанид метформин и онкологическая заболеваемость // *Сахарный диабет.* 2010. № 3. С. 3-6.

36. Hammarsten J., Hogstedt B., Holthuis N. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998. № 1. P. 157-162.

37. Kupelian V., McVary K.T., Kaplan S.A. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey // *J. Urol.* 2009. № 182. P. 616-624.

38. Demir O., Akgul K., Akar Z. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome // *Ageing Male.* 2009. № 1. P. 29-34.

39. Michel M.C., Heemann U., Schumacher H. Association of hypertension with symptoms of benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2004. № 172. P. 1390-1393.

40. Tomita K., Mizoue T., Matsumoto T. Lower urinary tract symptoms in relation to lifestyle and medical conditions in Japanese workers // *Int. J. Urol.* 2009. № 16. P. 493-498.

41. McVary K.T., Bautista O.M., Kusek J. The association of lower urinary tract symptoms (LUTS) with sexual function in men participating in a clinical trial of medical therapy for benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2003. № 169. Suppl. P. 322.

42. McVary K.T. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology // *BJU Int.* 2006. № 97. Suppl. 2. P. 23-28.

43. Gorbachinsky I., Akpınar H., Assimos D.G. Metabolic Syndrome and Urological Diseases // *Rev. Urol.* 2010. № 12(4). P. 157-180.

44. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А. и др. Метаболический синдром и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: единство патофизиологических механизмов и новые перспективы патогенетической терапии // *Consilium Medicum.* 2012. № 7. С. 19-24.

45. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов О.Л. и др. Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: лечить или не лечить? // *Эффективная фармако-терапия. Урология.* 2012. № 4. С. 20-22.

46. Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Греков Е.А. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы (обзор литературы) // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2012. № 3. С. 39-46.

47. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Комбинированная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы ингибиторами 5- α -редуктазы и андрогенами: патогенетическая целесообразность и безопасность // *ARS Medica (Беларусь).* 2013. № 5 (75). С. 57-62.

48. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Бессимптомная ДГПЖ как маркер системных гормонально-метаболических нарушений у мужчин (новая концепция для урологов) // *ARS Medica (Беларусь).* 2013. № 5 (75). С. 63-67.

Тканевая инженерия в урологии

Предлагаем вашему вниманию обзор статьи N. Chopra и O. Kayes касательно существующих методов создания новых тканей для терапевтической реконструкции поврежденного органа. В широком смысле слова тканевая инженерия – это сочетание клеток, технических методов, биохимических и физико-химических факторов, которые позволяют улучшить или заменить биологические функции.

Тканевая инженерия и технологии стволовых клеток сейчас находятся на передовой линии научных достижений и содержат новые методы регенерации и воссоздания ткани. При этом существует осторожный оптимизм в отношении того, что тканевая инженерия в будущем сыграет важную роль в лечении ряда урологических заболеваний.

Во все времена мальчишки собирали дождевых червей и наблюдали за тем, как они выживают после разрезания пополам. Несмотря на ужас, который наводило это хобби у большинства родителей, усилия этих «молодых ученых» вызвали последующий интерес относительно новых экспериментальных исследований регенерации тканей в начале 18-го века.

Элементарные понятия

В природе существует множество организмов, способных к регенерации целых частей тела. Хотя человеческий организм не обладает такими способностями, однако в нем постоянно происходит замена потерянных клеток, например самопополнение крови, заживление ран и восстановление слизистой кишечника.

Однако процесс регенерации у пресноводных плоских червей планарий более эффективный. Разрежьте одно из этих существ пополам, а через неделю из кусочков образуются два полностью жизнеспособных червя. Кроме того, из отрезанной части, равной 1/279 его размера, также вырастет полноценный червь.

У обезглавленных улиток могут вырастать новые головы, а у головастика, обработанного витамином А, будут развиваться аномально

длинные конечности. Еще одним животным, наслаждающимся «славой регенерации», является саламандра. Ученые сообщают о ее способности к регенерации потерянных конечностей в течение всей жизни.

Дедифференциация клеток*, так же как и привычное их развитие (пролиферация и дифференциация) находится под контролем конкретных генов развития. После травмы в месте повреждения формируется бластема (скопление клеток, способных к росту и регенерации), а затем происходит ее дифференциация в определенные типы клеток и регенерация утерянной ткани. Очевидно, что последние достижения в области тканевой биоинженерии приблизили ученых к возможности выращивать отдельные органы в лабораторных условиях, что предполагает беспрецедентный уровень персонализированной медицины, о котором ранее можно было только читать в научно-фантастических романах.

Тканевая инженерия в урологии

Врожденные нарушения, рак, травмы и воспалительные заболевания мочеполового тракта могут привести к значительным повреждениям или к потере функции органов, а основной целью тканевой инженерии и регенеративной медицины является восстановление и поддержание нормальной функции органа.

Согласно текущим оценкам, около 7000 пациентов в Великобритании состоят в списках ожидания почечной трансплантации, а риск смерти до момента пересадки почки может составлять около 10%. Кроме того, в трансплантации почек нуждаются еще приблизительно 14 000 пациентов. Следовательно, существует огромная потребность в альтернативных методах решения данной проблемы. Это может быть регенерация почек с помощью тканевой инженерии в сочетании с новыми методами трансплантации.

Поражение органов-мишеней урологических больных часто является ожидаемым событием. В то же время замена органа с использованием собственного клеточного матрикса пациента

* Дедифференциация – упрощение структуры клеток, связанное с временной потерей признаков их специализации, когда дифференцированная клетка вновь становится эмбриональной. Возникает под действием механических, термических, химических и лучевых агентов, а также при культивировании тканей. При благоприятных условиях дедифференцированные клетки способны к прогрессивному развитию.

поможет избежать распространенных проблем, связанных с трансплантацией почек: отторжение, неспособность органа выполнять функцию, состояния иммуносупрессии (инфекции, вторичные раковые опухоли) и осложнения, связанные с препаратами. Кроме того, новые, надежные биоматериалы крайне необходимы, чтобы помочь улучшить результаты хирургического увеличения мочевого пузыря, уретропластики, хирургического лечения недержания мочи, эректильной дисфункции и реконструкции полового члена.

Современные методы тканевой инженерии заключаются в использовании бесклеточного или клеточного подхода. Бесклеточный способ состоит в имплантации матрицы (scaffold), на которую подсаживаются (засеваются) клетки человека, с последующей дифференциацией их в определенный тип ткани. Матрица может состоять либо из натурального коллагена, либо из синтетического материала (например полигликолевой кислоты, PGA), который в конечном итоге заменяется тканью хозяина (аутологичной), аллогенной или даже ксеногенной тканью, которая модифицируется для удаления клеточных компонентов, а затем имплантируется. Матрица определяет трехмерную структуру ткани, которая требуется для создания органа.

Клеточный подход включает применение донорских клеток, которые используются либо самостоятельно (подход стволовых клеток), либо «высеиваются» на матрицу. Мультилинейные свойства стволовых клеток позволяют им дифференцироваться в любой желаемый тип ткани. Они могут быть тотипотентными (способными дифференцироваться во все типы клеток), плюрипотентными (способными дифференцироваться во все три зародышевых листка) или мультипотентными (способными дифференцироваться только в тесно связанные типы клеток).

Существуют три потенциальных источника клеток:

- эмбриональные стволовые клетки. Их получение связано с этическими вопросами; также они сохраняют аллогенный потенциал;
- гестационные клетки (из пуповины, плаценты и амниона) – их добывание более легко осуществимо и связано с меньшим количеством этических проблем;
- взрослые стволовые клетки, полученные из костного мозга, образцов крови, жировой/соединительной ткани и скелетных мышц; в отличие от других стволовых клеток, они обладают низким онкогенным потенциалом.

Достижения в области лабораторных методов и улучшение финансирования привели к появлению эффективных способов получения больших количеств ткани за относительно короткие

периоды, с одновременным устранением риска их отторжения. Поступательное воздействие этого исследования в урологии, несомненно, в будущем приведет к улучшению лечения целого ряда клинических состояний.

Эволюция тканевой инженерии

Мочевой пузырь

Повреждение клеток, вызванное воспалительными, неврологическими и онкологическими заболеваниями мочевого пузыря, может привести к развитию различных симптомов, в т.ч. к нарушению мочеиспускания, рецидивирующим инфекциям, формированию камней и появлению болевых ощущений. Эти симптомы часто имеют повторяющийся характер, устойчивы к консервативным методам лечения и оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов.

Современные методы хирургической реконструкции мочевого пузыря с использованием желудочно-кишечных сегментов связаны с конкретными ограничениями, включая инфекции, образование камней, слизи и злокачественную трансформацию ткани. Кроме того, с помощью тканевой инженерии можно решить и такие проблемы, как длительная катетеризация и/или прерывистая самостоятельная катетеризация, которые так тягостно воспринимают пациенты.

Поиски альтернативного резервуара, способного заменить мочевой пузырь, остаются безрезультатными. Первоначально с этой целью использовались синтетические материалы, не поддающиеся биохимическому разложению, такие как силикон, резина, политетрафторэтилен и полипропилен. Однако эти трансплантаты быстро покрывались отложениями, были склонны к инфицированию и сопровождались реакциями отторжения.

В ходе различных исследований ученые пытались использовать бесклеточные методы увеличения мочевого пузыря, но несмотря на трехслойную структуру трансплантатов, они получали разнородные результаты. Первоначальные биологические и функциональные достижения нивелировались сжатием трансплантата и ухудшением его функции со временем. Вероятно, это происходит вследствие неэффективной неоваскуляризации. В настоящее время изучаются методики, призванные вызвать дифференциацию стволовых клеток в уротелий и поощрять дальнейший рост трансплантатов. Эта работа закладывает основу для клинических исследований, в которых в качестве альтернативы для обычной энтероцистопластики используются аутологичные ткани мочевого пузыря, полученные с помощью биоинженерии.

Группа ученых во главе с профессором Энтони Атала (Anthony Atala) в настоящее время занимает лидирующее место в мире в области

фундаментальных научных и клинических исследований относительно тканевой инженерии мочеполового тракта. Исследователи проводили аугментационную цистопластику у семи пациентов с расщеплением позвоночника (spina bifida) и нейрогенным мочевым пузырем. PGA-трансплантаты с аутологичными уротелиальными и гладкомышечными клетками были успешно имплантированы с помощью обертывания сальником, что способствует васкуляризации тканей. Хотя гистологические данные 5-летнего периода наблюдения отображали трехслойную архитектуру, включающую уротелий, подслизистый и мышечный слой, отмечалась значительная изменчивость функциональных параметров емкости, комплаенса и давления утечки мочи из мочевого пузыря. Только у одного из семи пациентов удалось достичь увеличения емкости мочевого пузыря и улучшения комплаенса, что регулярно наблюдается при обычной энтероцистопластике. Кроме того, мужчины не могли самостоятельно мочиться и по-прежнему требовали проведения периодической катетеризации мочевого пузыря.

Уретра

Стриктур уретры – это довольно распространенное заболевание, которое ассоциируется с высоким уровнем рецидивирования и необходимостью повторного лечения. Заместительная уретропластика включает имплантацию здоровой ткани (например слизистой щеки) для того, чтобы улучшить результаты. Однако ограниченные ресурсы ткани и связанные с донорской тканью осложнения влияют на общие показатели успеха.

Raya-Rivera et al. отбирали ткань мочевого пузыря у пяти мальчиков (средний возраст 11 лет) с дефектами уретры в результате травмы и пересаживали ее на синтетическую матрицу из полилактогликолевой кислоты (PLGA) для того, чтобы создать новую уретру. По истечении трех месяцев во всех случаях образовалась нормальная архитектура уретры с удовлетворительными функциональными результатами.

Bhargava et al. продемонстрировали разработку аутологичного тканеинженерного слизистого трансплантата в результате культивирования всего нескольких клеток со слизистой щеки. Данная методика является перспективной, несмо-

тря на то, что большинство пациентов требовало дальнейшей хирургической модификации. Результаты соизмеримы с теми, что были достигнуты при работе с существующими материалами, хотя небольшое количество участников и короткий период наблюдения являются очевидными ограничениями в этих исследованиях.

Пролапс тазового дна

Аутоотрансплантаты, такие как ректальная фасция, и вагинальные слинги могут быть слабыми и часто требуют проведения двух стадий операции: отбора и имплантации. Аллотрансплантаты, в т.ч. трупные ткани, связаны с меньшим риском инфицирования и эрозий, чем синтетические аналоги, но являются более слабыми. Использование ксенотрансплантатов (петли тонкого кишечника свиньи) ограничено из-за инфекций и этических соображений.

Перспективы

Очевидно, что в области тканевой инженерии был достигнут значительный прогресс. Однако в настоящее время существуют ограничения относительно количества используемых типов клеток и технической способности выращивать из них трехмерную органную структуру, которая была бы полностью функциональной, безопасной в использовании и соответствующей этическим нормам.

Понимание того, как клетки участвуют в регенеративном процессе, а также механизмов, которые влияют на их участие, имеет решающее значение для определения ключевых клеточных и молекулярных звеньев органогенеза. При осуществлении этих целей исследователи смогут адаптировать свои достижения в области материалов и биологии для применения в клинической практике. Для этого необходимы постоянная разработка и дополнительные инновации, прежде чем реализуется более широкое их клиническое применение. Тем не менее существует осторожный оптимизм по поводу того, что тканевая инженерия в будущем сыграет важную роль в лечении целого ряда урологических заболеваний.

*Обзор подготовил Александр Шмерхлев
По материалам N. Chopra, O. Kayes
Tissue engineering for urologist.
Trends in urology & men's health, 2013*



НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ РАКУ

СПІЛКА
ОНКОУРОЛОГІВ
УКРАЇНИ

VI ЩОРІЧНА МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

24–26 квітня 2014 року, м.Київ

ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ В ОНКОУРОЛОГІЇ, ПЛАСТИЧНІЙ ТА РЕКОНСТРУКТИВНІЙ ХІРУРГІЇ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

Вельмишановні колеги!

Від імені Спілки онкоурологів України, Національного інституту раку щиро сердечно запрошуємо вас на VI щорічну Міжнародну науково-практичну конференцію «Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів», яка відбудеться в Києві **24-26 квітня 2014 р.** за адресою: вул. Госпітальна, 12, «Президент-готель» (конгрес-хол), м. Київ, 01023.

Метою конференції є показ останніх досягнень в онкоурології, пластичній та реконструктивній урології, а також у діагностиці й лікуванні захворювань міхурово-уретрального сегмента.

Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводимуться у 2014 р., затвердженого МОЗ та НАМН України.

На конференції передбачається обговорення питань за такими напрямками:

1. Онкоурологія.
2. Захворювання міхурово-уретрального сегмента. Термінологія, класифікація, діагностика та лікування.
3. Пластична та реконструктивна урологія.

Для участі в конференції необхідно зареєструватись on-line на сайті: www.souu.org.ua або одним із запропонованих способів (із зазначенням прізвища, ім'я, по батькові учасника, місця роботи, вченого звання, посади):

- e-mail: info@souu.org.ua
- факс: +38 (044) 259 02 73;
- тел.: +38 (050) 673 20 82, +38 (044) 257 43 19.

Організаційні питання:

- тел.: +38 (050) 673 20 82, (044) 257 43 19 – Вітрук Юрій Васильович
- www.souu.org.ua

Реєстраційний внесок – 400-1200 грн. Останній термін реєстрації – 15 квітня 2014 р.

Оргкомітет

УРОЛОГІЯ

Роль і місце нетрадиційних лікарських засобів у медикаментозній терапії доброякісної гіперплазії передміхурової залози

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – одна з найбільш поширених патологій у практиці лікаря уролога, яка призводить до збільшення простати доброякісного генезу (внаслідок зростання клітинної маси стромальної та епітеліальної тканини), простатичної обструкції та/або виникнення симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ). Цей симптомокомплекс погіршує якість життя хворих, обмежує денну активність, порушує сон, викликає неспокій, посилення страху, тривоги перед призначенням лікування. Перші патоморфологічні прояви ДГПЗ спостерігаються в чоловіків у третій декаді життя. При цьому беззаперечним є факт неухильного зростання її частоти з віком: у 40-річних пацієнтів ДГПЗ має місце в 20% випадків, 50 років – у 40-50%, у 70-80-річних – до 90%. Про застосування нетрадиційних лікарських засобів у медикаментозній терапії ДГПЗ на сучасному етапі ми попросили розповісти **керівника відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України», завідувача кафедри урології НМУ ім. О.О. Богомольця, д.мед.н., професора С.П. Пасєчнікова.**

– Сергію Петровичу, розкажіть, будь ласка, яким був пошук і розробка підходів до лікування ДГПЗ

До 80-х років минулого століття єдиним способом лікування ДГПЗ було хірургічне втручання. Такий підхід вважався досить ефективним, оскільки давав можливість більшості хворих позбутися не тільки такої недуги, як ДГПЗ, але й СНСШ. При цьому поставало питання, чи перевищує користь від проведення операції її ризики, особливо в осіб із помірно вираженими симптомами. Окрім того, у близько 20-25% хворих спостерігалися незадовільні результати хірургічного лікування, зумовлені його ускладненнями або потребою в додатковому призначенні низки лікарських засобів.

Фармакотерапія ДГПЗ розвивалася у двох напрямках: щодо зменшення вираженості симптомів та сповільнення прогресії захворювання.



У 70-х роках група вчених на чолі з М. Сaine відкрила α -адренорецептори у тканині передміхурової залози, її капсулі та шийці сечового міхура, що послужило появою нового для урології класу препаратів – α -адреноблокаторів. У ході досліджень було продемонстровано їхню здатність знижувати тиск у простатичному відділі уретри та шийці сечового міхура, не погіршуючи при цьому скорочення детрузора. Ця група препаратів вважається першою лінією медикаментозної терапії СНСШ, зумовлених ДГПЗ, однак по мірі збільшення об'єму передміхурової залози їх ефективність знижується.

Пошук медикаментів, які б сповільнювали розвиток гіперплазії простати, а також розкриття функції дигідротестостерону в організмі сприяли розробці та реєстрації 20 років тому нової групи препаратів – інгібіторів 5α -редуктази, ферменту, що перетворює тестостерон в його активний вищеназваний метаболіт. Застосування інгібіторів 5α -редуктази супроводжувалося уповільненням темпів захворювання. Крім того, було доведено, що дані лікарські засоби стимулюють апоптоз епітеліальних клітин у тканині простати, що проявляється в зменшенні її розмірів на 15-25% через

6-12 міс лікування. Дослідженнями також була доведена ефективність інгібіторів 5 α -редуктази у зниженні ризику виникнення гострої затримки сечі та необхідності в хірургічних втручаннях з приводу ДГПЗ на > 50%. До недоліків препаратів цієї групи можна віднести повільний початок дії та відсутність ефекту при об'ємі передміхурової залози < 40 мл. Їх слід приймати тривалим курсом протягом декількох років.

З метою поєднання переваг і нівелювання деяких недоліків α -адреноблокаторів та інгібіторів 5 α -редуктази цілком виправдано застосовувати їх у комбінації. Результати досліджень свідчать, що комбінована терапія тривалістю понад 6-12 міс є більш ефективною порівняно з кожним із різновидів монотерапії щодо зменшення кількості балів за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (IPSS) і підвищення максимальної об'ємної швидкості сечовипускання (Q_{max}). Недолік комбінованої терапії – більш висока частота побічних реакцій, які є типовими для обох груп препаратів та їх більша вираженість. Особливо це стосується еректильної дисфункції.

– Які групи препаратів, окрім вищезгаданих, можна застосовувати для лікування ДГПЗ/СНСШ?

Європейська асоціація урологів (ЕАУ) не рекомендує призначати будь-які інші медикаментозні засоби для лікування ДГПЗ. Поряд із цим існує велика група препаратів альтернативного лікування цього захворювання, яку не можна обійти увагою через популярність серед пацієнтів і багатьох практикуючих урологів. Серед усіх альтернативних або додаткових методів лікування провідне місце посідає фітотерапія.

За даними G. Vales et al., кожен третій чоловік, який проходить консервативне лікування ДГПЗ, надає перевагу рослинним засобам. Фітотерапевтичні агенти представляють близько 50% засобів, які використовуються для лікування ДГПЗ в Італії порівняно з 5% для α -адреноблокаторів і 5% для інгібіторів 5 α -редуктази. У Німеччині та Австрії рослинні засоби є першою лінією терапії легких та помірних СНСШ і становлять до 90% усіх препаратів, що призначаються при ДГПЗ. У США їх застосування набуває все більшої популярності. Половина урологів Німеччини в лікуванні хворих з ДГПЗ надає перевагу препаратам на основі екстракту *Serenoa repens* порівняно з фармако-терапевтичними засобами.

– У чому, на Вашу думку, полягають причини популярності фітотерапії?

Спроби не зашкодити пацієнтам старших вікових груп з огляду на ймовірні побічні дії від застосування ефективних традиційних препаратів асоціюються з поширеним призначенням альтернативних засобів лікарями загальної практи-

ки та урологами. При зростаючій популярності «натурального» лікування чимало осіб надають перевагу фітотерапії завдяки хорошій переносимості та низькому ризику шкоди здоров'ю. Через вільний продаж і відносно нижчу ціну ці препарати є загальнодоступними. Крім того, інтерес до даних лікарських засобів зростає внаслідок активної реклами в мас-медіа.

Однак не слід забувати і про недоліки такого виду терапії. Активні інгредієнти і дози діючої речовини рослинних засобів точно не визначені, якість не оцінюється відкритим контролем, механізм дії недостатньо зрозумілий. Різні виробники використовують різноманітні техніки екстрагування, постачають на фармринки засоби з різними якісними і кількісними характеристиками, поєднують в одному фітотерапевтичному агенті два або більше екстрактів. Як наслідок, екстракти однакових рослин, вироблені різними компаніями, мають зазвичай неоднакову біологічну та клінічну ефективність. Більше того, дві різні партії від одного виробника можуть містити неоднакову концентрацію активних інгредієнтів і, відповідно, мати різну біологічну ефективність. Згідно з рекомендаціями ЕАУ, проведення метааналізів екстрактів однакових рослин від різних виробників вважається невиправданим, а їх результати слід брати до уваги з обережністю. Американська урологічна асоціація не рекомендує до використання будь-які дієтичні добавки, комбіновані терапевтичні агенти або інші нетрадиційні засоби для лікування ДГПЗ.

На сьогоднішній день запропонована велика кількість фітотерапевтичних агентів, серед яких і фармпрепарати, і біологічні добавки, і гомеопатичні засоби. За відсутності однаковості в розумінні основних діючих речовин рослинних екстрактів значення надають дії β -ситостеролу, жирним кислотам і пектинам.

– Чи проводились клінічні дослідження з вивчення ефективності та безпечності рослинних препаратів у пацієнтів з ДГПЗ/СНСШ?

Перед тим, як зупинитись на дослідженнях окремих фітотерапевтичних агентів, варто зазначити, що прийом жодного з рослинних препаратів у проведених дослідженнях, які можна взяти до уваги, не пов'язаний зі зменшенням розмірів передміхурової залози і сповільненням прогресії захворювання, однак побічні дії від їх застосування зіставні з плацебо.

У світовій фаховій літературі ми знаходимо лише одне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження широко вживаного в Україні екстракту гарбузового насіння *Cucurbita pepo* (Bach D. et al., 2000). За 12 міс лікування у хворих з ДГПЗ спостерігалось значне зменшення кількості балів за шкалою IPSS порівняно з плацебо, проте показники швидкості

сечовипускання, об'єму залишкової сечі, розмірів передміхурової залози і вираженість ноктурії не відрізнялись в обох групах.

Дещо кращі результати спостерігалися при дослідженні ефективності препаратів на основі екстракту кореня кропиви дводомної. В одному плацебо-контрольованому дослідженні (Schneider T., 2004) за участю 246 пацієнтів з ДГПЗ, які приймали вищезгадані лікарські засоби протягом року, значно зменшилася кількість балів за шкалою IPSS порівняно з плацебо без змін швидкості сечовипускання та об'єму залишкової сечі. Разом із тим в іншому дослідженні (Safarinejad M.R., 2005) за участі 620 хворих з даним діагнозом на фоні 6 міс терапії істотно змінилися всі три вказані показники порівняно з плацебо.

Одним із найбільш досліджених фітотерапевтичних агентів є екстракт сливи африканської *Pygeum africanum* – популярний альтернативний засіб терапії ДГПЗ. Кокранівська база даних містить огляд 18 нетривалих (до 4 міс) рандомізованих досліджень з вивчення ефектів даного екстракту за участю 1562 пацієнтів з ДГПЗ. На жаль, більшість досліджень проводилася 20-40 років тому, а отже в них використовується нестандартизована оцінка симптомів. В огляді вказується на середню, але клінічно значущу перевагу цього екстракту порівняно з плацебо: зменшення ноктурії на 19%, об'єму залишкової сечі – на 24%, підвищення Q_{max} – на 23%. До недоліків вищезгаданих досліджень відносяться: їх коротка тривалість, невелика кількість учасників, використання різних доз і різних рослинних екстрактів, що суттєво знижує рівень їх доказовості.

З усіх фітозасобів найбільш широко застосовується ретельно вивчений екстракт із плодів карликового пальмового дерева *Serenoa repens*. Його ефективність пов'язана із вмістом β -ситостеролу. Основними механізмами його дії вважаються: зміна метаболізму холестерину; антиестрогенний і антиандрогенний ефект, що забезпечується шляхом слабкого пригнічення 5α -редуктази; протизапальна дія шляхом зниження рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони; проапоптотичні властивості та пригнічення клітинної проліферації; релаксація детрузора і простати внаслідок впливу на α_1 -адренорецептори. Однак більшість доведених *in vitro* механізмів лікувальної дії препаратів цієї групи не підтверджено *in vivo*. При цьому масштабні рандомізовані дослідження Gerber et al. (2001) і Debruyne et al. (2004) демонструють більш високу ефективність екстракту *Serenoa repens* щодо зменшення кількості балів за шкалою IPSS через 6; 12; 24 міс від початку лікування порівняно з плацебо. Рекомендації ЄАУ вказують на високу ефективність цього екстракту у порівнянні з плацебо щодо зменшення ноктурії.

– Які з нетрадиційних засобів лікування ДГПЗ, окрім фітотерапії, існують в Україні і чи є виправданим їх застосування?

Слід зазначити, що фітотерапія розглядається у керівництві ЄАУ як один із потенційно можливих різновидів лікування, чого не можна сказати про гомеопатію, препарати тваринного походження та інші нетрадиційні засоби, про які взагалі в ньому не йдеться. Якщо з фітотерапією ситуація є більш-менш зрозумілою, то застосування гомеопатичних агентів для лікування пацієнтів з ДГПЗ взагалі пояснити важко. Сьогодні в Україні рекламується і продається значна кількість таких засобів. Найбільш розповсюдженими є гентос (діючі речовини: *Populus*, *Sabal*, *Conium*, *Kalium jodatum*, *Ferrum picricum* у гомеопатичних розведеннях) і афала (афінно очищені антибіотики до простатспецифічного антигену у гомеопатичних розведеннях). Однак браком повноцінних досліджень цих засобів логічно пояснюється і відсутність публікацій у визнаних міжнародних наукових фахових виданнях.

Швейцарські вчені (Shang A. et al., 2005) проаналізували результати існуючих плацебо-контрольованих досліджень з вивчення ефектів гомеопатичних та інших нетрадиційних засобів. На підставі аналізу 220 досліджень показано, що ефективність гомеопатії зрівняна з такою у групі плацебо, тоді як на фоні прийому препаратів додаткової терапії вона була достовірно вищою порівняно з плацебо. В іншому дослідженні (Vandenbroucke J.P., 2005) доведено, що ефективність гомеопатичних засобів не відрізняється від такої у плацебо. У 2007 р. вчені клініки Мейо (Altunc U. et al.) опублікували систематичний огляд, в якому проаналізували застосування гомеопатії при різних захворюваннях. Автори дійшли висновку, що таке лікування не може бути рекомендоване для хворого за жодних обставин, а відтермінування стандартної терапії може бути шкідливим.

– Сергію Петровичу, охарактеризуйте, будь ласка, проблеми, з якими стикаються в Україні як лікар уролог, так і пацієнт з ДГПЗ/СНСШ і можливі шляхи їх вирішення

Стосовно лікування ДГПЗ загалом слід зазначити, що далеко не всі хворі приходять на прийом до лікаря, а ті, хто звертається, як правило, роблять це невчасно. Багато пацієнтів розпочинають самолікування і обирають препарати під впливом реклами у засобах масової інформації або порад знайомих. У 2004 р. у Великій Британії проведено масштабне дослідження, в якому вивчено вибір пацієнтом методу лікування ДГПЗ. З'ясовано, що найбільш значущою для хворих у цьому питанні є вартість терапії. До того ж коли пацієнт самостійно оцінює вартість лікування, то не враховує його прогнозовані результати, ризик виникнення

ускладненнь захворювання й операції з приводу нього. Отже, цілком логічним є вибір пацієнтами незначно дешевших, але більш безпечних фітотерапевтичних, гомеопатичних та інших засобів, інтерес до яких прямо чи опосередковано підігрується через мас-медіа.

Така ситуація вказує на необхідність ретельного контролю за діяльністю урологів щодо виконання діючих клінічних протоколів і забезпечення лікарів інформацією, яка постійно оновлюється, шляхом безперервного навчання. Це явище в Європі вже давно вважається нормою і водночас одним із критеріїв оцінювання кваліфікації фахівця, зокрема уролога. В Україні кроком у подібному напрямку є система накопичення необхідної кількості балів лікарем, якого атестують на відповідну кваліфікаційну категорію. Іншими словами, фактори впливу на лікарську складову вибору ефективного медикаментозного лікування ДГПЗ визначені і тією чи іншою мірою діють.

Поряд з цим роль пацієнта в даному процесі залишається майже поза увагою, у той час як він знаходиться під тиском необізнаності, сором'язливості, під впливом засобів масової інформації, думок оточуючих, товаришів за нещастям і, головне, економічного фактора, що у нашій країні є досить істотним. Позбавити суспільство і зокрема чисельних хворих з ДГПЗ, здебільшого чоловіків пенсійного віку, від тиску цих факторів неможливо. Також не можна заборонити виробництво нетрадиційних засобів лікування. Більше

того, існує когорта людей, які принципово надають перевагу нетрадиційним методам терапії.

Вихід із подібного становища підказує Американська організація з вивчення хвороби Крона та виразкового коліту. Відповідно до її підходу, застосування всіх засобів нетрадиційної терапії необхідно обов'язково обговорювати з лікарем і використовувати їх як додаткові до рекомендованих доказовою медициною препаратів, а не як альтернативні.

Акцентування уваги на доцільності прийому препаратів медикаментозної терапії, недопущення монотерапії нетрадиційними ліками, дозвіл застосування додаткових нешкідливих засобів при одночасному використанні рекомендованих клінічними протоколами препаратів неодмінно сприятиме покращенню результатів лікування хворих з ДГПЗ, дасть їм змогу застосувати рекламовані гомеопатичні агенти без погіршення прогнозу захворювання.

Про всі аспекти медикаментозного лікування ДГПЗ слід інформувати пацієнта, адже, згідно з протоколами ЄАУ, лікар повинен обговорювати методи терапії з хворим і враховувати його можливості та преференції. Таким чином, обізнаний пацієнт самостійно зробить вибір між рекомендованими ефективними препаратами і нетрадиційними засобами лікування. За таких умов підвищується значення відвідування пацієнтом лікаря, що можливо лише при проведенні адекватної санітарно-просвітницької роботи через засоби масової інформації.

Інтерв'ю записала Марина Малей

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Івано-Франківський національний медичний університет

ДОЗ Івано-Франківської ОДА

ДУ «Інститут урології НАМН України»

Український інститут сексології та андрології

Асоціація урологів України

Асоціація онкоурологів України

Асоціація сексологів і андрологів України

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у міжрегіональній науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної урології, онкоурології, сексопатології та андрології», яка буде проходити **16-17 жовтня 2014 р.** у м. Яремче. Місце проведення: відпочинково-рекреаційний комплекс «Арніка» Івано-Франківського національного медичного університету.

Захід внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2014 рік, затвердженого МОЗ та НАМН України.

Учасники отримають сертифікат, зразки та інформаційні матеріали виставки.

Реєстрація учасників – 16 жовтня 2014 р. з 8.00 до 12.00 год.

За матеріалами конференції буде опубліковано збірник тез, статей і доповідей.

Статті та тези слід надсилати на адресу оргкомітету до 10 вересня 2014 р.

Контактна інформація:

- адреса оргкомітету: 76018, м. Івано-Франківськ, центральна пошта, а/с №179;
- e-mail: doclitvinets@rambler.ru.
- тел. 050 950 00 89, 050 950 00 89 – завідувач кафедри урології ІФНМУ, д.мед.н., професор Євген Антонович Литвинець.

Оргкомітет

Клинические аспекты, диагностика и терапия эритроплазии Кейра

В.А. Савоськина, к.мед.н., доцент кафедры дерматовенерологии
Харьковская медицинская академия последипломного образования



Эритроплазия Кейра (ЭК; синонимы erythroplasia Queyrat, папиллярная эпителиома Дарье) является карциномой *in situ* слизистых оболочек и переходной зоны эпителия. Термин «эритроплазия Кейра» был предложен в 1911 г. L. Queyrat, за год до описания болезни Боуэна. Хотя клинически и гистологически это заболевание имеет много общего с болезнью Боуэна, однако у него имеется ряд специфических особенностей, что позволяет рассматривать его в качестве самостоятельной нозологической формы опухоли.

ЭК – довольно редкое заболевание, которым страдают не только лица пожилого возраста; обычно возникает у необрезанных мужчин в возрасте 40-50 лет. Локализуется на головке полового члена, шейке головки или внутреннем листке крайней плоти, также может локализоваться на вульве, в аногенитальной области и на слизистой оболочке полости рта. ЭК имеет более выраженную тенденцию к развитию плоскоклеточного рака кожи, чем болезнь Боуэна.

Примерно 30% случаев ЭК трансформируется в инвазивный плоскоклеточный рак, причем у 20% пациентов наблюдаются метастазы.

При развитии инвазивного (вертикального) роста опухоли появляется мягкий мясистый гранулирующий узел, покрытый корками и кровоточащий при незначительном травмировании.

Клиническая характеристика и течение

На слизистой оболочке вульвы, головке полового члена начальные изменения имеют вид резко ограниченного очага красного цвета со слегка отечной, замшевоподобной, лоснящейся гладкой поверхностью (рис. 1). Отмечается выделе-

ние прозрачного экссудата. Слегка приподнятые участки очага указывают на инвазивную карциному. В более развитой стадии появляются белесоватые островки с тенденцией к росту в ширину и глубину, что свидетельствует о раковом перерождении и возможном метастазировании в лимфатические узлы. ЭК является внутридермальной карциномой.

Гистологически ЭК характеризуется гиперкератозом, паракератозом, акантозом, исключительной атипией шиповидных клеток, митозами и гиперхромными ядрами, вакуолизацией протоплазмы и кератинизацией больших, круглых клеток с эозинофильной протоплазмой и большим гиперхромным почкообразным или овальным ядром (клетки Боуэна; рис. 2). Ближе к поверхности поражения могут определяться «зерна». В строме – значительный инфильтрат из лимфоцитов и плазматических клеток. Капилляры обычно расширены, могут выявляться отложения гемосидерина. Атипичные разрастания эпителия не наблюдаются. Иногда обнаруживается вирус папилломы типа 16.

Диагноз устанавливается при клиническом подозрении на ЭК. Необходимо проведение биопсии с последующим гистологическим



Рис. 1. Эритроплазия Кейра (Choi J.W., Choi M., Cho K.H., 2009)

* Впервые опубликовано в журнале «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск», 2014, № 1.

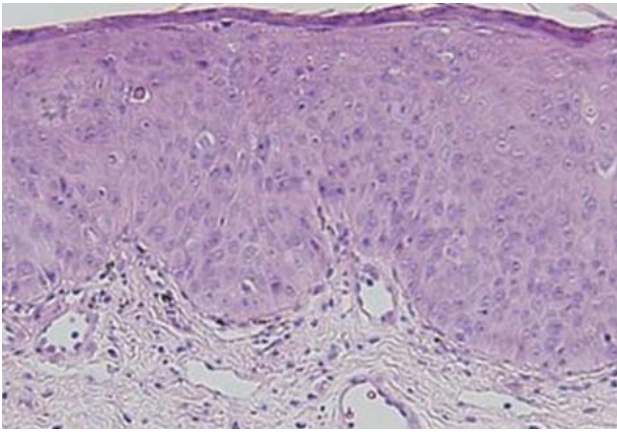


Рис. 2. Гистология ЭК: акантоз, дискератоз клеток, кератиноциты патологически изменены, множественные митозы, атипия клеток. Увеличение X 200 (Choi J.W., Choi M., Cho K.H., 2009)

исследованием, сонографическое исследование региональных лимфоузлов.

Дифференциальную диагностику проводят с:

- эрозивным баланитом (дрожжевым или бактериальным);
- доброкачественным хроническим ограниченным плазмочитарным баланопоститом Зоона (ОПБЗ);
- лейкоплакией;
- псориазом в области полового члена;
- красным плоским лишаем в области полового члена;
- фиксированной токсидермией.

Для распознавания ЭК и определения ее границ применяется аппликация красителя — 1% раствора толуидинового синего, окрашивающего участок эритроплазии в синий цвет (простая эритема не окрашивается).

Большинство воспалительных заболеваний головки полового члена и крайней плоти имеет менее четкие границы и регрессирует после применения кортикостероидных, антимикробных и противогрибковых средств. Дрожжевой баланопостит представлен воспалительной эритемой головки полового члена и крайней плоти без четких границ с серовато-белым налетом. При этом отсутствует насыщенно-красная окраска и бархатистость поверхности, как при ЭК. Установлению диагноза помогают цитологические исследования, позволяющие выявить при дрожжевом баланопостите мицелий дрожжеподобных грибов, а при ЭК — опухолевые клетки

Дифференциальный диагноз ЭК с ОПБЗ проводится только на основании результатов цитологического и гистологического исследований. Гистология ОПБЗ: атрофия эпидермиса и обильный воспалительный инфильтрат с большим количеством плазматических клеток, а также отсутствие опухолевых клеток.

Дифференциальная диагностика ЭК с сифилисом. В отличие от твердого шанкра, при

ЭК отсутствуют уплотнение в основании очага и регионарный склероденит. Однако при трансформации опухоли в плоскоклеточный рак возникает уплотнение ткани, а при метастазах в паховые лимфатические узлы последние увеличиваются в размере и приобретают плотную эластическую консистенцию. Также при ЭК отсутствуют при цитологическом исследовании бледные трепонемы, а серологические реакции на сифилис отрицательные.

Эрозивно-язвенная форма лейкоплакии отличается от ЭК длительным существованием белесоватых ограниченных участков ороговения, на фоне которых развиваются эрозивно-язвенные изменения. При этом отсутствует бархатистая насыщенно-красного цвета поверхность, характерная для болезни Кейра. Гистологически при эрозивно-язвенной форме лейкоплакии (в отличие от ЭК) отмечаются акантотические разрастания по краю дефекта эпителия без клеточной анаплазии.

Псориаз головки полового члена представлен эритемо-сквамозными высыпаниями яркорозового цвета, а **красный плоский лишай (КПЛ)** — папулезными элементами полигональной формы лилово-перламутровой окраски, имеющими тенденцию к группировке в виде различных фигур, чего не отмечается при ЭК. Кроме того, наряду с высыпаниями на головке полового члена, типичные для этих дерматозов высыпания можно обнаружить на других участках кожи, а при КПЛ — на слизистой оболочке полости рта.

Клинические случаи

Больной К.О.С., 1962 г. р., был направлен на консультацию с диагнозом рецидивирующий баланопостит.

Из анамнеза: болеет в течение 1 года, проходил лечение у урологов, дерматовенерологов. Получал антигистаминные препараты, витамины группы В (В₆ и В₁₂), 10% хлористый кальций по 10,0 мл внутривенно, дипроспан по 8 мг внутримышечно. Местная терапия включала: местные примочки фурацилина, танина. Также применял эктерицид, топические антибиотики, противогрибковые препараты, метиленовый синий и фиксированные комбинации кортикостероидов с антибактериальными и противогрибковыми препаратами с временным незначительным улучшением.

Субъективно больной предъявлял жалобы на зуд и жжение в области полового члена и незначительное серозное отделяемое из половых путей.

Объективно при осмотре на коже головки полового члена и крайней плоти — обширный, четко отграниченный от здоровой кожи эрозированный очаг с лаковой поверхностью, при пальпации слегка болезненный (рис. 3). Дерматоскопическая картина представлена на рисунке 4.



Рис. 3. ЭК у больного в возрасте 51 года (фото предоставлено автором)



Рис. 4. Дерматоскопия: множественные атипичные расширенные сосуды (фото предоставлено автором)

При клинко-лабораторном исследовании были обнаружены: *Trichomonas vaginalis* из отделяемого мочеиспускательного канала; *Staphylococcus haemolyticus* (+++) и бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (+) с поверхности очага поражения. Другой патогенной микрофлоры: хламидий, уреаплазм, микоплазм, гонококков, патогенных грибов – в посевах и мазках обнаружено не было. ИФА на сифилис (суммарные антитела класса IgM, IgG) – результат отрицательный (ОП образца – 0,015; ОП критическая – 0,1235).

Было проведено лечение стиллатом в течение 10 дней и местно тиротрицином гелем. У больного отмечалось некоторое улучшение. После этого было рекомендовано пройти цитологическое исследование.

Результаты цитологического исследования: эпителиальный покров тонкий, легко травмируется, слабо кровоточит. В цитологическом материале определяются преимущественно вытянутые эпителиальные клетки. Много митозов. Умеренное количество лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток, нейтрофилов. Установлен диагноз эритроплазии Кейра.

Больной был направлен на консультацию онколога. Было проведено хирургическое иссечение. Гистологический диагноз – эритроплазия Кейра.

Больной Я.А.А., 1957 г. р., обратился самостоятельно с жалобами на поражение кожи головки полового члена, которое наблюдает в течение последних 5 лет. Занимался самолечением, применял наружно клотримазол, нистатин, тридерм с переменным успехом. Субъективно жалоб не предъявляет.

При осмотре отмечается безболезненный при пальпации очаг поражения на головке полового члена ярко-красного цвета с лаковой поверхностью, четко отграниченный от здоровой кожи, кровоточащий при касании (рис. 5, 6). Дерматоскопическая картина представлена на рисунке 7.



Рис. 5. ЭК у больного в возрасте 57 лет (фото предоставлено автором)

При клинко-лабораторном исследовании патогенной микрофлоры: хламидий, уреаплазм, микоплазм, гонококков, трихомонад, патогенных грибов и другой патогенной микрофлоры – в посевах и мазках обнаружено не было. ИФА на сифилис (суммарные антитела класса IgM, IgG) – результат отрицательный.

В результате цитологического исследования в цитологическом материале определены преимущественно вытянутые эпителиальные клетки. Множество митозов. Увеличенное количество лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток, нейтрофилов. Диагноз – эритроплазия Кейра. Больной был направлен на консультацию онколога, где данный диагноз был подтвержден.



Рис. 6. ЭК у больного в возрасте 57 лет через 2 нед после применения наружной комбинированной противогрибковой и антибактериальной терапии (фото предоставлено автором)

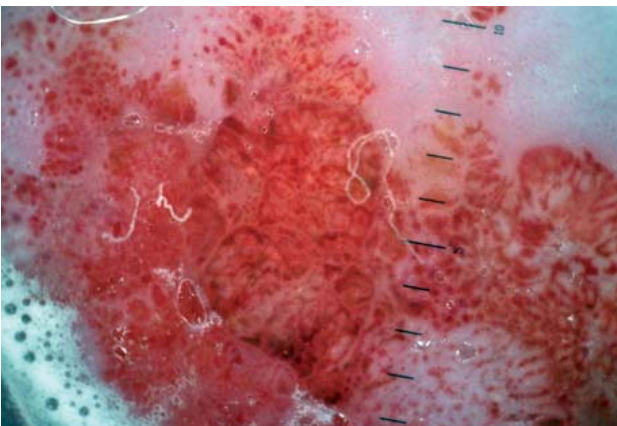


Рис. 7. Дерматоскопия: множественные атипичные расширенные сосуды (фото предоставлено автором)

Больной П.О.Л., 43 года, обратился самостоятельно, с жалобами на боль в области головки полового члена, зуд и жжение. Занимался самолечением в течение 1 года, принимал противовирусные препараты группы ацикловира по совету знакомого врача (который находился в другом городе и не видел больного ни разу!).

При осмотре на нижней части головки полового члена обнаружен большой язвенный дефект, который привел к деструкции 1/2 glans penis (рис. 8).



Рис. 8. Рак *in situ* у больного в возрасте 43 лет (фото предоставлено автором)

При клинико-лабораторном исследовании патогенной микрофлоры: хламидий, уреаплазм, микоплазм, гонококков, трихомонад, патогенных грибов и другой патогенной микрофлоры – в посевах и мазках обнаружено не было. ИФА на сифилис (суммарные антитела класса IgM, IgG) отрицательный.

Больной был направлен на консультацию онколога, где был подтвержден диагноз плоскоклеточного рака glans penis.

Прогноз

Плоскоклеточный рак губ, вульвы и полового члена также довольно часто метастазирует.

Лечение

Лечение следует начинать незамедлительно.

- Основной метод лечения – хирургический. Опухоль удаляют так, чтобы края резекции составляли 3 мм от ее границ. Также удаляют сторожевые лимфоузлы.
- Для закрытия раны может потребоваться пластика местными тканями или трансплантация кожи.
- В сложных случаях проводят иссечение по методу Моса с интраоперационной микроскопией замороженных горизонтальных срезов для определения объема операции.
- В случае внутриэпидермальных изменений в дополнение к хирургическому иссечению применяют:
 - криодеструкцию контактным методом или аэрозольным методом (проводят 3 курса терапии);
 - деструкцию лазером на углекислом газе;
 - местное лечение 5% фторурацилом (в настоящее время не рекомендуется).
- Электрокоагуляция (не рекомендуется).
- Имиквимод – альтернативный вариант лечения, который позволяет избежать хирургического вмешательства, особенно у пожилых людей.
- В исключительных случаях, только, когда операция невозможна, применяют лучевую терапию (рентгеновское излучение низкого напряжения 40-60 Гр, фракциями в разовых дозах по 3-5 Гр, 20 кВ).
- Фотодинамическая терапия с метиловым аминолевулином – также новый и перспективный метод терапии.

Профилактика ЭК

Профилактика ЭК заключается в наиболее раннем выявлении заболевания и проведении активной терапии. Главной задачей является профилактика развития плоскоклеточного рака кожи из очага эритроплазии. При всех подозрительных процессах в области крайней плоти, головки полового члена необходимо проведение цитологического исследования, которое позволяет выявить клетки с атипичной кератинизацией или клетки с крупными гиперхромными ядрами.

Список литературы находится в редакции

Харьковский национальный медицинский университет
Харьковская медицинская академия последипломного образования
Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького
Запорожская медицинская академия последипломного образования
КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала»

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в научно-практической конференции с международным участием «**Урология, андрология, нефрология – 2014**», которая состоится **28-30 мая 2014 г.** в Харькове. Место проведения конференции: пресс-конференц ПАО ФК «Металлист», ул. Плехановская, 65 (ст. м. «Спортивная», ст. м. «Метростроителей им. Вашенко»).

Приглашаются: урологи, нефрологи, трансплантологи, онкологи, андрологи, онкохирурги, акушеры-гинекологи, семейные врачи, детские хирурги, детские урологи, сексологи.

Научная тематика конференции охватывает актуальные вопросы урологии, андрологии, нефрологии, а именно:

- Комбинированное лечение опухолей
- Радикальная и реконструктивно-пластическая хирургия
- Визуальная и лабораторная диагностика: возможности и перспективы
- Инфекционно-воспалительные заболевания мочевой и половой систем, МКБ
- Сексуальность и репродуктивное здоровье
- Заместительная почечная терапия
- История и нормативно-правовая база трансплантации
- Вопросы медицинской и социальной реабилитации пациентов с хроническими болезнями почек
- Современная фармакотерапия
- Инновационные технологии
- Круглый стол.

Цель конференции: информирование врачей о современных достижениях диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний мочеполовой системы, обмен опытом и повышение квалификации ученых и практиков.

Страны-участницы: Украина, Российская Федерация, Армения, Беларусь, Грузия, Казахстан, Туркменистан, Азербайджан и др.

Конференция занесена в Реестр съездов, конгрессов, симпозиумов и научно-практических конференций, проводимых в 2014 г.

Организационный взнос – 400 грн (включает право на получение материалов конференции, сертификата, обед, а также участие в дружеском ужине).

Регистрация участников конференции :

- I этап – заполненная анкета на электронный адрес оргкомитета – до 27 мая 2014 г.
- II этап – 28-29 мая 2014 г.

Статьи и тезисы, оформленные в соответствии с требованиями, должны быть направлены в адрес оргкомитета не позднее 1 мая 2014 г.

Контактные данные:

- адрес оргкомитета: 61037, Харьков, просп. Московский, 195, КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им.В.И.Шаповала», кафедра общей, детской и онкологической урологии ХМАПО
- тел/факс: (057)-738-71-34, (050)-343-42-52, (067)-253-25-25
- e-mail: urology.edu.ua@gmail.com

Оргкомитет

Современные возможности лабораторной диагностики акромегалии и синдрома Кушинга как факторов мужского бесплодия



О.В. РЫКОВА, руководитель клинического направления лабораторной диагностики компании «Синэво»

В обзоре использованы международные эндокринологические руководства по диагностике эндокринных причин нарушений репродуктивного здоровья у мужчин, основанные на принципах доказательной медицины. Представлены основные лабораторные тесты для своевременного выявления мужского бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие, акромегалия, синдром Кушинга, гиперкортицизм, СТГ, ИФР-1.

Актуальность выявления эндокринных заболеваний у мужчин с нарушениями со стороны репродуктивной системы обусловлена необходимостью назначения специфического для каждой из этих нозологий лечения (прежде всего хирургического). Только в случае ремиссии основного заболевания можно будет ожидать восстановления репродуктивного здоровья мужчины. И поэтому главная задача врача – заподозрить эндокринопатию, опираясь на особенности сочетания клинических признаков, и провести первичное скрининговое обследование с использованием наиболее чувствительных диагностических методов, в т.ч. лабораторных. Оптимальные и отвечающие современным требованиям рекомендации по диагностике и лечению эндокринных заболеваний отражены в узконаправленных эндокринологических консенсусах и руководствах, которые не известны большинству врачей других специальностей. Это приводит к поздней постановке диагноза и ухудшению прогноза заболевания. При подготовке данной статьи были использованы последние актуальные руководства по ведению пациентов с акромегалией и синдромом Кушинга, основанные на принципах доказательной медицины. Объем и спектр диагностических

исследований приводятся согласно вышеобозначенным документам, при этом основной акцент направлен на скрининговые методы, позволяющие своевременно выделить пациентов с высоким риском данной патологии и направить их в специализированные эндокринологические центры для проведения более углубленного обследования и лечения.

Акромегалия

Традиционно считается, что акромегалия является редким эндокринным заболеванием, о диагностике которого клиницисты задумываются при появлении костных признаков (в первую очередь изменений со стороны костей лицевого черепа и конечностей). Обследование пациентов, как правило, начинается с определения уровня соматотропного гормона (СТГ). Однако достаточно ли этого для постановки диагноза?

Согласно принятому сегодня в мировом эндокринологическом обществе руководству по диагностике и лечению акромегалии [1], распространенность этого заболевания составляет от 40 до 125 случаев, а заболеваемость – от трех до четырех новых случаев на 1 млн человек населения; средний возраст, при котором устанавливают диагноз – 40 лет; мужчины и женщины

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»

приблизительно одинаково часто болеют. Однако целый ряд проведенных в последние годы исследований показывает более высокую распространенность акромегалии. Так, в одном из исследований, в котором на первичном этапе обследования пациентов с подозрением на акромегалию проводилось определение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), распространенность заболевания составила 1034 случая на 1 млн человек населения. Результаты исследования свидетельствуют о существовании проблемы гиподиагностики акромегалии, связанной с традиционным скрининговым определением случайного уровня СТГ и низкой настороженностью клиницистов в отношении наличия у пациентов данной патологии. Таким образом, возникает необходимость широкого информирования врачей различных специальностей (не эндокринологов) о ранних клинических проявлениях акромегалии и проведения скрининговых лабораторных исследований с высокой диагностической чувствительностью на ранних стадиях заболевания. Это позволит своевременно выявить эту категорию больных и направить их для дальнейшего обследования и лечения в специализированные эндокринологические центры.

Критичными проблемами остаются позднее диагностирование (в среднем проходит 7-10 лет от появления первых симптомов до постановки диагноза) и высокая смертность пациентов с акромегалией, показатель которой в 2-4 раза превышает таковой в общей популяции. При этом около половины больных с этим диагнозом умирают в возрасте до 50 лет, приблизительно в половине случаев – от сердечно-сосудистых событий. Своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют сегодня сократить смертность таких пациентов в 2-5 раз.

Клиника акромегалии

Клинические проявления акромегалии возникают на фоне влияния длительной гиперсекреции СТГ и, как следствие, повышенных уровней ростовых факторов, прежде всего, ИФР-1, развивающегося гипопитуитаризма и воздействия опухолевой массы СТГ-секретирующей аденомы гипофиза на окружающие ткани. У больных акромегалией имеется ряд нарушений со стороны различных органов и систем.

Нарушения со стороны репродуктивной системы. В руководстве отмечается, что в большинстве случаев клиника акромегалии начинается с патологических изменений в данной системе организма при развитии гипогонадотропного гипогонадизма в результате сдавления гипофиза опухолевой массой и гиперпролактинемии.

У 50% мужчин возникает дефицит тестостерона, приводящий к разнообразным клиническим проявлениям: снижению либидо, нарушению потенции, изменению характера оволосения андрогензависимых зон, вторичному бесплодию. Гиперпролактинемия, обусловленная пролактиноподобным действием самого гормона роста и/или развитием пролактиномы, проявляется гинекомастией, галактореей.

К *эндокринопатиям* при акромегалии относят:

- расстройства углеводного обмена: от нарушения толерантности к глюкозе (у 46% пациентов с акромегалией) до сахарного диабета (СД) 2-го типа (56%), который характеризуется инсулинозависимостью, при этом развивающаяся резистентность приводит к необходимости назначения более высоких доз препаратов;
- увеличение объема щитовидной железы как одно из проявлений висцеромегалии;
- наличие узлов в щитовидной железе с нарушением функции и без таковой: узлы были выявлены у 73% пациентов с помощью УЗИ в одном исследовании и у 87% больных – при пальпации в другом;
- центральный гипотиреоз с соответствующей клиникой, которая может маскировать проявления акромегалии. В данной ситуации необходимо обратить внимание на один симптом, который позволит правильно определиться с дальнейшим объемом исследований и тактикой ведения пациента, – выраженную потливость;
- вторичный гиперпаратиреоз с клиникой нефролитиаза: развивается в 10-12% случаев, характеризуется упорным, рецидивирующим течением мочекаменной болезни, приводящим к необходимости повторных удалений камней.

Астенический синдром. У больных акромегалией рано появляются усталость и слабость, которые расцениваются либо как результат возрастных изменений, либо связываются с другими причинами.

Выраженная потливость и неприятный запах – один из характерных клинических симптомов данного заболевания, наблюдающийся в 60% случаев.

Головная боль отмечается у половины пациентов с акромегалией, механизм ее развития до конца не ясен, частично болевой синдром обусловлен воздействием опухолевой массы на окружающие ткани. Боль локализуется в лобно-височной зоне, в области надбровных дуг, переносицы и глазных яблок, имеет разную интенсивность, часто выраженная, изнуряющая.

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»

Нарушения зрения включают снижение остроты зрения, дефекты полей зрения, атрофию зрительного нерва; могут развиваться офтальмоплегии, птоз, иногда односторонний экзофтальм.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: в первую очередь развитие артериальной гипертензии (АГ) (в 40% случаев), различные кардиомиопатии, которые развиваются практически у каждого второго пациента (кардиомегалия и бивентрикулярная гипертрофия миокарда), а также нарушения сердечного ритма, ишемическая болезнь сердца.

Неврологические нарушения. Характерными проявлениями акромегалии являются синдром карпального канала (результат отека срединного нерва в запястье, описывается у 64% пациентов и является одной из частых причин инвалидности и дискомфорта) и проксимальные миопатии. В результате воздействия опухолевой массы развивается клиника внутрочерепной гипертензии, парезов черепно-мозговых нервов. У части больных отмечается снижение рефлексов, болевой и тактильной чувствительности.

Артропатии. Приблизительно 75% пациентов жалуются на суставную боль различной интенсивности, деформацию суставов.

Разрастание мягких и костных тканей – это наиболее известные проявления, однако возникают они достаточно поздно; лишь в небольшом количестве случаев, как указывается в руководстве, заболевание манифестирует этими признаками. Классические изменения внешности, увеличение размера кистей и стоп, изменения со стороны челюсти с расширением промежутков между зубами, формирование неправильного прикуса. Отмечается макроглоссия, меняется тембр голоса.

Нарушения минеральной плотности костей. Изменения могут быть как в сторону ее повышения, так и понижения с соответствующей клиникой – частые патологические переломы (у 58% пациентов), боль в костях, что обусловлено снижением уровня половых гормонов.

Новообразования. Отмечено, что у лиц с акромегалией часто выявляются полипы толстого кишечника.

Синдром апноэ во сне присутствует примерно у 70% больных акромегалией и практически у всех, страдающих от храпа (в более чем 90% случаев), является одной из причин фатальных сердечно-сосудистых событий.

Психологические изменения. У пациентов отмечаются нарушения самооценки, межличностных отношений, социальная изоляция, тревога.

Диагностика акромегалии

Залогом своевременной диагностики акромегалии является формирование контингента пациентов, требующих обследования. При этом из-за широты клинических проявлений заболевания становится достаточно обширным перечень специальностей врачей, которые могут наблюдать больных с данной патологией. Важно вовремя заподозрить заболевание и после предварительной диагностики направить этого пациента для уточнения диагноза и лечения к эндокринологу. Существуют доступные и чувствительные лабораторные тесты, позволяющие рано выявить и с помощью биохимического анализа поставить диагноз акромегалии. Основными маркерами, рекомендованными в руководстве для первичного обследования и постановки диагноза акромегалии, являются:

- определение уровня ИФР-1;
- измерение концентраций СТГ;
- пероральный тест с нагрузкой глюкозой (75 г), при проведении которого наблюдается подавление секреции СТГ.

Традиционно обследование пациентов с подозрением на акромегалию начинают с определения уровня СТГ, однако на сегодняшний день первым и наиболее чувствительным тестом признано определение уровня ИФР-1. Концентрация сывороточного ИФР-1 служит интегрированным маркером состояния секреции СТГ за предыдущие сутки и не имеет выраженных циркадных изменений в концентрации по сравнению с ритмом СТГ. Для первичного скрининга рекомендовано определение уровня ИФР-1 в одном образце в любое время дня – это удобно и для пациента, и для врача. При обследовании больных необходимо придерживаться правила тестирования в одной лаборатории с возможностью оценки не только уровня, но и динамики его изменений; референсные пределы ИФР-1 должны быть распределены с учетом возраста и пола.

В целом уровни СТГ и ИФР-1 тесно коррелируют друг с другом у пациентов с акромегалией: имеет место линейная зависимость между показателями СТГ и ИФР-1 при СТГ < 20 нг/мл; при концентрации СТГ > 40 нг/мл уровень ИФР-1 выходит на плато. Различные значения СТГ и ИФР-1 могут наблюдаться в 30% случаев, что диагностируют практически у каждого третьего пациента. Согласно клиническому руководству, наиболее распространенным расхождением является повышенный уровень ИФР-1 и нормальный уровень СТГ, и это, как полагают, наиболее часто наблюдается на ранних стадиях заболевания. Именно поэтому в исследовании, которое

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»

базировалось на первоначальном определении уровня ИФР-1, распространенность данной патологии наиболее высокая.

При направлении пациента на обследование или уже на этапе интерпретации полученных результатов теста на ИФР-1 необходимо учитывать определенные факторы, влияющие на его уровень. Ложноположительные результаты можно получить при тиреотоксикозе; ложноотрицательные – при системных заболеваниях, катаболических состояниях, печеночной или почечной недостаточности, дефиците питания и СД. Поэтому у лиц с плохо контролируемым диабетом нормальные уровни ИФР-1 следует интерпретировать с большой осторожностью, их необходимо повторно оценивать после улучшения гликемического профиля.

Определение уровня СТГ является традиционным и широко применяемым методом для оценки соматотропной функции гипофиза. Известно, что секреция данного гормона подвержена значительным колебаниям в течение дня и зависит от многих факторов. К увеличению секреции (ложноположительные результаты) приводят любые физические нагрузки, стресс, сон, болевой синдром, прием пищи, некоторые заболевания (хронические заболевания печени, СД, анорексия), поэтому интерпретировать повышенные уровни СТГ необходимо с учетом возможного влияния этих факторов. С другой стороны, короткий период полураспада (20 мин) приводит к быстрому удалению СТГ из кровеносного русла, снижению его уровня и получению нормальных показателей при наличии патологии. В руководстве рекомендуется определять концентрацию СТГ каждые 30 мин в течение 3 ч, и при получении, по крайней мере, одного результата < 1 нг/мл можно говорить о нормальной секреторной активности гипофиза. Понятно, что это крайне обременительно как для пациента, так и для врача. В то же время наиболее критичными являются ложноотрицательные результаты, которые могут подтолкнуть к исключению данной патологии.

Подавление секреции СТГ в пероральном тесте с нагрузкой 75 г глюкозы считается золотым стандартом для постановки диагноза акромегалии. Уровень СТГ определяется в начале исследования, а затем каждые 30 мин в течение 2 ч после приема 75 г глюкозы. Неспособность подавить секрецию СТГ < 1 нг/мл является диагностическим критерием акромегалии. Сегодня обсуждается рекомендация ввести как порог отсечки уровень в 0,4 нг/мл, учитывая, что в нескольких исследованиях (Dimaraki et al.) было

показано наличие у 50% пациентов с акромегалией концентрации СТГ < 1 нг/мл при повышенном уровне ИФР-1. Однако диагноз акромегалии, может быть исключен при СТГ < 1 нг/мл и нормальных уровнях ИФР-1. Данный тест имеет свои ограничения в применении у пациентов с СД.

Нарушения со стороны репродуктивного здоровья у мужчин в сочетании с вышеперечисленными клиническими проявлениями требуют проведения лабораторных исследований для выявления либо опровержения наличия данного заболевания. В руководстве рекомендовано исключить диагноз акромегалии у пациентов при наличии двух или более из следующих клинических состояний:

- впервые диагностированный СД;
- диффузная боль в суставах;
- впервые выявленная или резистентная к проводимому лечению АГ;
- заболевания сердца, прежде всего с бивентрикулярной гипертрофией;
- повышенная утомляемость;
- головная боль;
- кистевой туннельный синдром;
- синдром апноэ во сне;
- усиленное потоотделение;
- снижение остроты зрения;
- полипы толстой кишки;
- развитие неправильного прикуса.

Алгоритм лабораторного обследования для постановки диагноза акромегалии включает определение уровней ИФР-1, СТГ и проведение перорального теста с нагрузкой глюкозой для оценки подавления уровня СТГ. Измерение уровня сывороточного ИФР-1 является наиболее оптимальным методом интегрированной оценки секреции СТГ. Данный тест рекомендован для первичного скрининга среди пациентов с подозрением на акромегалию, диагностики и мониторинга эффективности лечения. Повышенные уровни ИФР-1, базальный уровень СТГ $> 0,4$ нг/мл и неспособность подавить секрецию СТГ < 1 нг/мл (0,4 нг/мл как предлагаемый порог отсечки при условии, что диагностируются повышенные уровни ИФР-1) в тесте нагрузки глюкозой являются основанием для постановки биохимического диагноза акромегалии. После биохимического анализа на акромегалию проводится топическая диагностика опухоли (МРТ гипофиза с/без контрастирования, возможно КТ при наличии противопоказаний к МРТ) и дополнительные лабораторные исследования гормонального статуса, в частности определение уровня пролактина для выбора дальнейшей тактики ведения пациента.

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»

Синдром гиперкортицизма (синдром/болезнь Кушинга)

Несмотря на то, что проявления гиперкортицизма встречаются чаще, чем акромегалия, практические врачи вспоминают о нем только при развитии развернутой клинической картины. Именно поэтому вопрос своевременного выявления заболевания на ранних стадиях является весьма актуальным, как и для предыдущей патологии. В то же время существует проблема гипердиагностики синдрома Кушинга при таких широко распространенных заболеваниях, сопровождающихся функциональным гиперкортицизмом, как ожирение, СД, АГ, алкоголизм. Распространенная практика применения глюкокортикоидов (до 1% населения) приводит к возможности развития экзогенного (ятрогенного) синдрома Кушинга с соответствующей клинической картиной, однако не требующего назначения лечения. Использование недостаточно специфичных методов диагностики, прежде всего лабораторных, может привести к ложному диагнозу синдрома Кушинга, а недостаточно чувствительных – к несвоевременной диагностике заболевания.

Основные современные принципы диагностики синдрома Кушинга отражены в руководстве Американского общества эндокринологов [2]. В документе указывается, что эндогенный синдром Кушинга является весьма редким заболеванием – для европейской популяции его частота составляет всего 2-3 случая на 1 млн человек населения в год. Однако с учетом того, что пациенты с данной патологией подвержены более высокому риску смерти (в 5 раз чаще, чем в общей популяции), в первую очередь в результате развития инфаркта, инсульта или сепсиса, следует ответственно подходить к формированию данного контингента больных. Неустановленный диагноз опасен для пациента летальным исходом, а ложный – выполнением ненужных обследований, вмешательств и неадекватным лечением. В среднем проходит около 4 лет от начала заболевания до постановки диагноза.

Клиника синдрома Кушинга (гиперкортицизма)

Клиническая картина гиперкортицизма многообразна благодаря многогранности влияния глюкокортикоидов на различные органы и системы организма:

- центральный тип ожирения: отмечается у 95% пациентов;
- характерное «лунообразное» округление лица багрового цвета;
- изменения со стороны кожных покровов: классические багровые стрии на коже туловища и бедер, участки гиперпигментации, истончения кожи;

- нарушения со стороны репродуктивной системы – одно из самых ранних и часто встречаемых (до 80% случаев) проявлений данного заболевания: у мужчин наблюдается клиника гипогонадизма в результате подавления продукции тестикулярных андрогенов (эректильная дисфункция, снижение либидо, вторичное бесплодие);
- эндокринопатии – расстройства углеводного обмена от нарушения толерантности к глюкозе до явного СД, резистентного к проводимому адекватному лечению; встречаются практически у всех пациентов;
- поражения сердечно-сосудистой системы: классическим спутником заболевания является АГ, которая встречается у 75% больных и отличается резистентностью к проводимой терапии;
- нарушения минерального обмена: развитие остеопенического синдрома с болевым синдромом, частыми переломами, в т.ч. патологическими;
- вторичный иммунодефицит, обусловленный иммуносупрессивным действием глюкокортикоидов, проявляется склонностью к частым затяжным инфекционным заболеваниям с упорным, рецидивирующим течением. Одной из причин смертности при синдроме гиперкортицизма является развитие сепсиса;
- неврологические проявления – проксимальная миопатия, мышечная слабость;
- нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся образованием мелких кровоподтеков, развитием инсультов и инфарктов. Один из характерных, но не всегда известных признаков, который определяет высокую смертность пациентов с этой патологией.

Диагностика синдрома Кушинга

При подозрении на данное заболевание диагностический поиск традиционно начинают с оценки уровней кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови в утренние часы. Это наиболее распространенный алгоритм первичного обследования пациентов. Однако на сегодняшний день, в соответствии с руководством по диагностике синдрома Кушинга, проведение вышеуказанных лабораторных исследований не рекомендовано ввиду их низкой чувствительности и специфичности на первичном этапе диагностики. С одной стороны, это обусловлено тем, что при синдроме Кушинга первой нарушается циркадность ритма секреции кортизола (пик секреторной активности сдвигается к полночи), что приводит к нормальным утренним уровням этого

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»

гормона и, соответственно, к ошибочному исключению диагноза. С другой стороны, уровень кортизола как стрессового гормона может быть повышен в результате влияния каких-либо кратковременных факторов. Вместе с тем отличительной чертой циклического синдрома Кушинга является отсутствие постоянного повышения уровня кортизола: периоды повышения сменяются нормальной секреторной активностью, они могут длиться от нескольких дней до нескольких месяцев и даже лет. При этом клинические проявления заболевания могут развиваться и прогрессировать при отсутствии соответствующего лечения. Таким образом, интерпретация выявления однократного нормального уровня гормона может привести к исключению диагноза. Как и определение уровней кортизола и АКТГ в утренние часы, руководством не рекомендуется выполнять на первичном этапе обследования анализ на 17-кетостероиды в моче, пробу на толерантность к инсулину и тест подавления функции коры надпочечников дексаметазоном (8 мг).

Учитывая, что патогномичных симптомов для синдрома Кушинга нет, настороженность врачей различных специальностей должны вызывать вышеперечисленные состояния, особенно резистентные к проводимой терапии или не соответствующие возрасту (например АГ в молодом возрасте, раннее развитие остеопороза и др.). Пациенты должны быть обследованы с использованием методов с высокой диагностической чувствительностью и специфичностью. Основные лабораторные тесты, рекомендованные руководством на первичном этапе выявления синдрома Кушинга, таковы:

- определение уровня свободного кортизола в суточной моче (не менее двух исследований). Этот тест отражает секреторную активность надпочечников за сутки, что очень важно, учитывая изменение циркадности ритма кортизола при наличии патологии;
- определение уровня свободного кортизола в слюне в 23.00 ч (не менее двух исследований). Неинвазивный тест, который позволяет избежать стрессового влияния при заборе материала, время проведения исследования объясняется смещением пика секреторной активности кортизола при синдроме Кушинга к полночи;
- малый тест с 1 мг дексаметазона на ночь (в 23.00 ч) и последующим определением уровня кортизола в крови на следующее утро в 8.00-9.00 ч. Данный тест позволяет дифференцировать истинный гиперкортицизм от функционального, при котором проис-

ходит подавление секреции кортизола под влиянием АКТГ, синтез которого ингибирует дексаметазон.

В некоторых клинических ситуациях применяются следующие тесты:

- тест подавления с 2 мг/сут дексаметазона в течение 48 ч;
- определение уровня кортизола в сыворотке в 24.00 ч. Данный тест в руководстве рекомендован к использованию только в некоторых клинических случаях. Время забора определяется патофизиологией ритма секреции кортизола при синдроме Кушинга, когда ночное подавление синтеза, характерное для здоровых людей, не происходит.

Диагностические уровни кортизола для постановки вероятного диагноза синдрома Кушинга:

- в суточной моче – уровень выше референсного значения для соответствующей методики (указывается в лаборатории);
- в слюне > 145 нг/дл (4 нмоль/л);
- в крови > 1,8 мг/дл (50 нмоль/л) после теста подавления с 1 мг дексаметазона или взятый в 24.00 ч.

Диагноз синдрома Кушинга может быть исключен, если получено не менее двух результатов исследований с показателями в пределах нормы при условии, что клиническая вероятность данной патологии низкая. При невысокой вероятности заболевания и прогрессирующих клинических симптомах тестирование необходимо повторить через 6 мес. При наличии инциденталомы надпочечника или при подозрении на циклический синдром Кушинга пациента следует направить в специализированный эндокринологический центр или повторно обследовать через 6 мес. Если результаты одного из тестов выходят за пределы нормы, больной нуждается в обследовании в специализированном эндокринологическом центре.

При направлении на обследование и последующей интерпретации полученных результатов необходимо руководствоваться несколькими правилами:

- перед направлением на тестирование следует собрать лекарственный анамнез – любые препараты с глюкокортикоидной активностью должны быть по возможности отменены;
- рекомендуется перед определением уровня кортизола в крови в 24.00 ч 48-часовое пребывание в стационаре для исключения возможного влияния факторов стресса;
- при подозрении на циклический синдром Кушинга исследования необходимо проводить 2 и более раз для выявления периода гиперкортизолеми, сменяющегося отрезком времени с нормальными уровнями гормона;

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»

- фактором, который может привести к снижению уровня кортизола и, следовательно, ложноотрицательным результатам, является гипоальбуминемия и наличие у пациента нефротического синдрома. Поэтому к нормальной концентрации кортизола при данных состояниях необходимо относиться как к возможно ложноотрицательному показателю и проводить повторное тестирование после нормализации уровня альбумина в крови.

Синдром Кушинга, как и акромегалия, сегодня рассматривается как мультидисциплинарная проблема, которая, как отмечено в руководстве, нуждается в широком информировании врачей всех специальностей о многообразии клинических проявлений и современных методах обследования пациентов с подозрением на наличие данного заболевания, в первую очередь, лабораторного тестирования. Необходимость своевременной диагностики определяется, с одной стороны, высокой смертностью среди этой категории больных, в частности от инсультов, инфарктов, сепсиса. С другой стороны, длительная гиперкортизолемиа приводит к необратимым изменениям, которые сохраняются даже после успешного лечения (гормональная ремиссия не приводит к клинической ремиссии), и истинные причины данного явления на сегодняшний день до конца неизвестны. Поэтому только усилиями врачей разных специальностей, у которых наблюдаются эти пациенты, возможна своевременная диагностика синдрома Кушинга и проведение соответствующей терапии.

Наиболее оптимальными методами для первичного обследования пациентов с подозрением на синдром Кушинга являются тесты на уровень свободного кортизола в суточной моче и в слюне в 23.00, а также малый тест с 1 мг дексаметазона. Следует проводить не менее двух исследований, при нормальных уровнях кортизола в обеих пробах диагноз может быть исключен, если один из тестов аномальный – требуется прицельное обследование пациента в условиях специализированного эндокринологического центра.

Выводы

На сегодняшний день актуальным является проведение первичных скрининговых обследований для исключения акромегалии и синдрома Кушинга врачами различных специальностей. При выявлении характерных изменений в лабораторных тестах пациента следует направить в специализированный эндокринологический центр для дальнейшей диагностики и лечения.

Нарушения со стороны репродуктивного здоровья у мужчин (снижение либидо и потенции,

вторичное бесплодие, гинекомастия, галакторея) сочетающиеся с СД, АГ, остеопеническим синдромом и другими вышеперечисленными для каждого заболевания симптомами, являются поводом заподозрить акромегалию или синдром Кушинга как их первопричину и провести первичное обследование путем лабораторного тестирования:

- при подозрении на акромегалию: тест на ИФР-1 – метод первой линии, серия определения уровней СТГ и тест подавления секреции СТГ в пероральном глюкозотолерантном тесте с 75 г глюкозы;
- при подозрении на синдром Кушинга: определение свободного кортизола в суточной моче или в слюне в 23.00 ч, а также малый тест с 1 мг дексаметазона в 23.00 ч с последующим определением концентрации кортизола в крови на следующее утро в 8.00 ч.

Список использованной литературы

1. Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 Update, American Association of clinical endocrinologists, AACE Acromegaly Guidelines, Endocr Pract. 2011; 17 (Suppl 4).
2. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Endocrine Society, 2008, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, May 2008, 93(5): 1526-1540.

Сучасні можливості лабораторної діагностики акромегалії і синдрому Кушинга як факторів чоловічого безпліддя

О.В. Рикова

В огляді використані міжнародні ендокринологічні керівництва з діагностики ендокринних причин порушень репродуктивного здоров'я у чоловіків, що ґрунтуються на принципах доказової медицини. Представлені основні лабораторні тести для своєчасного виявлення чоловічого безпліддя.

Ключові слова: безпліддя, акромегалия, синдром Кушинга, гіперкортицизм, СТГ, ІФР-1.

Modern possibilities of laboratory diagnosis of acromegaly and Cushing's syndrome as factors of male infertility

O.V. Rykova

The article presents an overview of international guidelines for the diagnosis of endocrine causes of the men's reproductive health disorders according to the principles of evidence-based medicine. There are presented main laboratory tests for the early detection of male infertility.

Keywords: infertility, acromegaly, Cushing's syndrome, hypercorticism, growth hormone, IGF-1.

□

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»

ПУТЕШЕСТВИЕ В ИСТОРИЮ

Вбиральні: історичні, культурні та медичні аспекти*

Вбиральня все частіше постає проблематикою численних наукових досліджень і масових заходів. Через особливості нашого виховання, а швидше, невігластва, ця тема є табу на пострадянському просторі. Однак якщо почати з давнини, то найсвітліші уми людства, починаючи від давньогрецьких філософів, не соромилися досліджувати цю пікантну тему.

Простежити історію виникнення і розвитку туалету та його використання в різних країнах доволі складно. Труднощі у вивченні цих аспектів пов'язані з делікатністю самого питання, обговорення якого протягом тривалого часу вважалося дуже непристойним. Саме тому документальних підтверджень наявності або відсутності вбиральень у ту чи іншу епоху практично немає. Дана стаття покликана зруйнувати деякі стереотипи щодо такого необхідного в житті кожної людини предмета, як вбиральня, та спробувати дещо висвітлити цю тему. У цій її частині ми продовжимо розглядати історичні аспекти винайдення та розвитку туалетів як явища та суспільно необхідного атрибута.

Велика Британія

Більшість країн Європи на піку могутності Римської імперії була під її владою. У 43 р. до н.е. римляни досягли Британських островів. І розвиток, і занепад, а також перепланування водопровідної системи ми знаходимо в руїнах відомих курортів Аква Суліс (Aquaе Sulis) у місті Бат.

В Англії в цей час життєдайність гарячих ванн стала історією. Ще 864 р. до н.е. англійці вважали гарячу воду цілющою. Її першовідкривачем був князь Блейдад, увічнений Шекспіром. Він також заснував місто Бат і присвятив його відкриття богині Мінерві. За римлян воно дістало назву Аква Суліс, що в перекладі з римської означає «води Мінерви». Оскільки дане місто перебувало в центрі римських воєн, його природні гарячі джерельні води створювали прекрасні умови для ванн імператору Клавдію – вони були не просто гарячими, а й мінеральними, що давало заспокійливий ефект після прийняття ванн.

Курорт Аква Суліс мав стратегічне значення для розташування римських військ. При-

родні гарячі джерела забезпечували постійний приплив мінеральної води, мали температуру до 46,5 °С. Вигідною перевагою було ще й те, що вони були джерелом будівельного каменю та свинцю і знаходилися неподалік від міста. Аква Суліс був побудований за тим же планом, що й великі купальні в Італії, але менший за масштабом. Він мав монументальну залу, яка переходила в наступну, оточену різними опалювальними приміщеннями, лазнями, басейнами, залами для тренування та кімнатами для прийому їжі.

Курорт знаходився в руках римлян близько 500 років. Коли останній римський гарнізон залишив свої позиції і пішов, з ним пішли і секрети санітарно-технічного дизайну. На зміну римлянам на ці острови прийшли варвари і стали знищувати населення та споруди в містах. Древні християни відкидали таке поняття як чистота і вважали ганебним уподібнюватися римлянам. Вони воліли жити в антисанітарії, але бути чистими духом, до чого їх спонукала церква. Їм проповідували, що не можна вмиватися, оскільки під час хрещення їх вмивали святою водою, і змивати цю воду просто неприпустимо. Та й взагалі купання вважалося гріховним, як і бути чистим або вихвалитися своїми матеріальними благами. За період Середньовіччя римські лазні стали місцем розбрату, і їх кімнати згодом перетворилися в будинки розпусти.

Бруд і сміття стали ідеальним середовищем для розмноження шурів і бліх, які принесли до Англії першу хвилю епідемії чуми. У 1348 р. хвороба поширилася на землі курорту через місто Велкомб в графстві Дорсет, винищивши третину населення. Протягом темних століть Середньовіччя термальні джерела Аква Сулісу стали занедбаними та зникли під руїнами і брудом. Відновлювати їх почали лише у XVI ст.

Справжнє відродження міста Бат розпочалося у XVIII ст. завдяки діяльності та зв'язкам з громадськістю Річарда Неша. На той час Неш був знаменитістю, який здобув свої статки завдяки азартним іграм. Він допоміг перетворити місто у модний центр відпочинку вищого класу. Знаменитими відвідувачами курорту були королева Анна, відомий художник Томас Гайнсборо

* Продовження. Початок у журналі «Медицинские аспекты здоровья мужчины», № 4, 2013.

та художник-кераміст і дизайнер Джозайя Уеджвуд, а також адмірал Нельсон. Купальні знову стали дуже популярними. Їх відвідування мало певний профілактичний ефект щодо розвитку таких хвороб, як лихоманка, водяниця, чорна і жовта жовтяниця, тяжкий набряк селезінки, цинга, ранній хлороз та ін.

Утилізація відходів

З давніх-давен важливим було утилізувати відходи за межі місця проживання. Проблема утилізації зростає відтоді, як населення землі швидко збільшилося. Побудувавши Клоаку Максиму, стародавні римляни були першими у Західному світі, хто розробив такий грандіозний проект. Проте у XIV ст. в Англії проблема утилізації відходів стояла дуже гостро. Так, чимало клопоту завдавали туалети в замках. Типова вбиральня являла собою дерев'яне сидіння на верхній частині вертикального стовпа, який був вбудований в стіну невеликої склепінчастої кімнати з вузьким вікном. Відходи скидалися у рів навколо замку. Якщо води там не було, їх збирали в бочку або яму, а потім виносили вручну.



Зовнішній вертикальний стовп, вбудований в стіну замку Бомаріс, побудованому у період з 1295 до 1330 р. Едвардом I на узбережжі острова Англіс (Північний Уельс). Через нього витікали відходи з туалету

Підземні стоки були побудовані з використанням дренажних труб, виготовлених з грубої цегляної або кам'яної кладки. Із плоских і рівних каменів формували нижню і верхню частину стоків, стіни були зроблені з цегли. Оскільки ці перші стоки у той час були побудовані без ясного розуміння ідеї або їх призначення, деякі з них були занадто великими або дуже маленькими, інші були або спрямовані догори або зведені під прямим кутом.

У результаті низки наукових відкриттів люди поступово почали розуміти, що хвороби можуть передаватися через воду та відходи. До того часу річка Темза, Фліт та Уолбрук перетворилися на смердючі стічні канали. До середини XIX ст. Темза була забруднена відходами промислової революції, які поєднувались з відходами майже 3-мільйонного населення Лондона. За словами очевидців, під час занадто спекотного сезону 1859 р. роботу парламенту було припинено, оскільки навіть жалюзі, просочені дезінфікуючими засобами, більше не могли послабити сморід.

Воду викачували за допомогою насосів, розташованих по всьому місту. Вони були відкриті тільки в певні години в окремі дні й обслуговували сотні людей. Подача води була чітко нормована, і до будинків її приносили в горщиках або глечиках. Оселі деяких заможних осіб містили олов'яні або мідні ванни. Однак у той час трубопровід міг забезпечити водою лише перші поверхи. Воду для ванн нагрівали в казанах на багатті.

Низька якість санітарної системи не сприяла підтримці належного рівня особистої гігієни. У погано облаштованих будинках, переповнених людьми, не було туалетів чи проточної води. Це були кількоповерхові споруди з крихітними кімнатами та поганою вентиляційною системою або зовсім без неї. Брудні та вогкі вбиральні (якщо вони взагалі були) розміщувалися на першому поверсі. Всередині будинку чи квартири мешканці справляли нужду в скляний пісуар або металевий горщик. Вміст горщика могли вилити просто через вікно, попереджаючи вигуком пішоходів. Найбільш ранній наказ у сфері охорони здоров'я видав король Річард II, згідно з яким заборонялося викидати випорожнення з вікон. Закон було скасовано 1856 р.

Горщики для населення, яке належало до робочого класу, зазвичай виготовляли з міді або глини, а для багатіїв і знаті — з чистого срібла, і обслуговувались вони слугами. Горщики для королів часто мали складний дизайн і були надміру оздоблені. У деякого з них навіть були нічні горщики, оббиті м'якою тканиною або такі, які закривалися на ключ. Наприклад, туалет Генріха VIII був оббитий чорним оксамитом, стрічками і бахромою за допомогою двох тисяч позолочених цвяхів. В епоху правління королеви Вікторії був винайдений музичний горщик — коли кришка відкривалася, з нього звучала музика.



Скляний пісуар

Винахідники сучасного туалету

Перший туалет зі зливним бачком в англійській історії винайшов сер Джон Харінгтон. Він створив



Сер Джон Харінгтон

унітаз «Аякс» 1596 р. для своєї хрещеної — королеви Єлизавети I у палаці Річмонд. Незважаючи на те, що королева й користувалася ним, на цьому Д. Харінгтон завершив кар'єру, оскільки був осміяний колегами через свій абсурдний винахід.

Наступні 200 років у сфері проектування вбиралень тривав застій, поки в 1775 р. перший патент на «сучасний» туалет був виданий Олександром Каммінгу. Він винайшов туалет зі зливом клапанного типу. Потягнувши за важіль, відвідувач відкривав стулки, і весь вміст виливався в каналізацію; при цьому відкривався клапан, що наповнює горщик новою порцією води. Два роки потому Самуель Проссер подав заявку і отримав патент на туалет з поршневым клапаном.

У 1778 р. Джозеф Брамах запатентував більш складну конструкцію, що промивала унітаз проточною водою протягом 15 с. Його чавунний унітаз мав відкидну кришку. Згодом чавунні та металеві частини туалету замінили на керамічні. У 1815 р. такі туалети почали встановлювати в будинках. Оригінальний же унітаз дотепер використовується в Палаті лордів. Його конструкція лягла в основу туалетів, які використовуються на кораблях.

У 1848 р. англійський уряд ухвалив закон про охорону здоров'я суспільства, норми та правила щодо водопостачання та каналізації, яким передбачалося в наказному порядку здійснення санітарно-профілактичних заходів в кожному будинку. Також було виділено 5 млн фунтів стерлінгів на проведення досліджень і розробок у сфері санітарії та на будівництво каналізаційної системи. Це відкрило двері для нових винаходів.



Джозеф Брамах

У 1851 р. Джордж Дженнінгс представив громадські туалети в Кришталевому палаці для Великої виставки. Унітази склалися із неглибокого бака чашоподібної форми та гідравлічного затвора (сифона). Він являв собою вигнутий канал чи трубу, заповнену водою, що надійно закриває вихід газів після змиву відходів у каналізацію. Промивна вода змивала вміст через унітаз в S-подібну трубу. Більш ніж 827 тис. осіб платно користувалися цією новинкою. Таким чином, до 1858 р. громадські туалети стали дуже популярними.



Кришталевий палац – Велика виставка, 1851 р.

У 1870 р. Томас Твіфорд розробив удосконалену версію туалету Брамаха без металевих деталей. Спочатку туалети склалися з двох частин: верхня становила резервуар, нижньою була окрема чаша. Ці дві частини знаходилися разом у дерев'яній коробці. Оскільки коробка протікала на стиках, стояв жадливий сморід. У 1885 р. Твіфорд усунув цю проблему, розробивши свій дизайн туалету. Це був перший суцільний туалет, що вільно стояв на стійці. Крім того, винахідник виготовив чашу з більш еластичного фаянсу та оснастив конструкцію дерев'яним сидінням. Своє творіння під назвою UNITAS він представив 1884 р. на Лондонській міжнародній виставці, присвяченій охороні здоров'я. Виріб UNITAS, тобто єдність стремління та виконання, отримав найвищу нагороду – золоту медаль. Спочатку туалети входили у побут дуже повільно, а згодом виробництво почало зростати, коли їх дизайн удосконалився і зменшилися епідемії захворювань. Проте у другій половині XIX ст. ще траплялися поодинокі спалахи черевного тифу.

Список імен людей, причетних до винайдення туалету, не може бути повним без згадки про 24-річного Томаса Креппера. Цей санітарний інженер, родом із села на півночі Англії, 1861 р. запатентував унітаз зі зливним бачком. До того часу екскременти в міських вбиральнях змивали безперервним потоком води, що під слабким тиском подавалася з водогону. Т. Креппер запропонував цілком новий механізм. Вода для змивання



Deluge – одна з моделей Томаса Твіффорда

нечистот надходила до туалету в невелику цистерну з клапаном-поплавком. За допомогою приєднаного до нього важеля регулювалося і постачання води в цистерну-бачок, і в водостік із неї до унітаза. Бачок для сильнішого напору подачі води винахідник встановив під стелею, а до важеля приладнав ланцюжок із рукояткою. Окрім того, передбачив також U-подібний вигин труби між унітазом і каналізацією. Такий пристрій – «водяна пастка» – запобігав поширенню смороду зі стічної системи до туалету і практично в первозданному вигляді проіснував до середини XX ст., а де-не-де зустрічається і дотепер. Слід зазначити, що останнім часом мода на високе розміщення змивного бачка повертається. Чимало виробників сантехніки пропонують покупцям такі моделі.

Винахідник заснував у Челсі фірму Thomas Crapper & Co й почав випускати унітази зі «змивним бачком Креппера» – такою була фірмова назва нового туалетного пристрою. Він швидко здобув велику популярність, а англійці й досі унітаз називають «креппер». Коли ж фірма почала експортувати туалетні системи до США, там з'явилося сленгове слово стар (лайно).

Т. Креппер почав отримувати замовлення на ексклюзивні унітази від аристократів і членів британської монаршої родини. Наприклад, коли син королеви Вікторії, принц Едуард – майбутній король Едуард VII – придбав заміську резиденцію Сандрингемський палац у Норфолку, то замовив компанії прокласти там водостік і облаштування 30 туалетів. Сидіння розкішних унітазів виготовили з кедр.

Сполучені Штати Америки

Хохоками

Хохокамські племена індіанців проживали у Південно-Західній Америці. Приблизно в 350 р. до н.е. вони почали будувати великі мережі зрошувальних каналів з відкритих канав в долині ріки Солт. Ці канали простягалися майже на 400 км. У 1450 р. н.е., за десятиліття до прибуття Колумба до Нового Світу, культура хохокамів раптово зникла з невідомих досі причин.

У археологічному парку Пуебло-Гранде у Феніксі (штат Аризона) збереглися залишки цієї втраченої культури. Там археологи виявили мережу сухих берегових каналів 24 м завширшки і 6 м углибину і сміттеві насипи. Вони також знайшли залишки багатоповерхових житлових будівель племені хохокам, однак доказів щодо існування водопроводу або вбиралень без каналізації не було виявлено.

Вважається, що корінні жителі Америки ніколи не мали громадських туалетів і, швидше за все, викидали сміття й екскременти в проточні води, на поля або в лісі. Так само поводити себе перші поселенці Нового Світу. Як і їхні предки у Європі, колоністи могли викидати відходи і продукти своєї життєдіяльності через двері та вікна на вулицю, а звідти їх збирали сміттярі або з'їдали свійські тварини.

Перші колоністи

Очевидно, перші колоністи привезли туалетні горщики із собою. Лише у другій половині XIX ст. у США було розроблено перші дієві системи водопостачання і каналізації та перші туалети. Згодом поступово на подвір'ях почали встановлювати перші туалети. З часом вуличні дерев'яні туалети ставали менш скромним, і в деяких заможних людей представляли собою дуже гарні споруди із символічними відмінностями. Так, туалет Вільяма Берда, головного судді колоніального суду, був виготовлений з цегли і мав п'ять отворів. Берд користувався найбільшим з них, який розміщувався в центрі напівкруглої лави, що стояла на підвищенні.

Багато років тому на горі Крестед Буте (штат Колорадо) була побудована двоповерхова вбиральня, яку можна побачити ще й сьогодні. Верхній її поверх використовували у тих випадках, коли сильний снігопад замітав перший.

Тогочасним першочерговим завданням, звичайно, було перенести діючий туалет без бруду або запаху до будинку. Наприклад, Томас Джефферсон сконструював убиральню у будинку своєї садиби Монтічелло. За допомогою революційної на той час системи прислуга могла виносити горщики з туалету. Він складався з дерев'яної коробки з розміщеною в середині дерев'яною мискою; у верхній частині коробки було зроблено отвір з місцем для сидіння. Крім того, Джефферсон на подвір'ї побудував дві восьмикутні вбиральні.

На початку 40-х років XIX ст. архітектор і дизайнери з Центрального парку Нью-Йорка побудували альтернативу брудним вуличним туалетам. Ці маленькі готичні будівлі представляли собою альтанку з видом на сад з одного боку і з двома або чотирма отворами – з іншого. У 1829 р. молодий архітектор Ісає Роджерс розробив інноваційний і дуже розкішний готель «Тремонт» у Бостоні. Це був перший готель з водопроводом, який став прообразом сучасного першокласного американського готелю. У чотирьохповерховому готелі на першому поверсі, в задній частині внутрішнього двору розмішувалися вісім убиралень.

У Північно-Східній Америці лазні існували з 1790 р. І тільки через кілька десятиліть потому міські готелі або нові будинки були обладнані ваннами. Ця еволюція передбачала наявність підходящої системи водопостачання та виведення відходів. У той час кожна окрема будівля мала своє власне джерело води і системи відведення. Наприклад, у готелі «Тремонт» вода набиралась із металевого резервуара, що розміщувався на даху. Щоб набрати воду в бак, використовували паровий насос. За допомогою простої системи водопроводу стічні води відходили в каналізацію. Холодна проточна вода була доступна у ванних кімнатах, кухні та пральнях готелю. Ванні кімнати в підвальному приміщенні були оснащені мідними або олов'яними ваннами, що підігрівалися невеличкими газовими печами.

П'ять років потому в Нью-Йорку Роджерс побудував шестиповерховий готель «Астор Хаус». На його верхніх поверхах розмішувалося 17 номерів з туалетами і ванними кімнатами, які обслуговували 300 номерів.

Спочатку більшість колоністів купалася в ставках або ріках. Згодом купання у водоймах стало вважатися небезпечними для здоров'я. Так, наприклад, у 1845 р. у Бостоні було заборонено купання у водоймах, за винятком випадків, коли це призначав лікар як специфічне лікування.

Американці вважали, що п'ючи мінеральну воду, можна вилікувати будь-яку хворобу. Наприкінці 70-х років XVIII ст. пити воду зі свердловин стало дуже модним. Однак, ймовірно, чимало людей виявилися жертвами цієї звички, імітації такого світського звичаю Великобританії.

Тогочасною проблемою було недостатнє водопостачання. Заповнення водою та злив ванни за допомогою ручного насоса і відра було важкою роботою, що вимагало чимало часу. На щастя, ситуація почала поліпшуватися у середині XIX ст. зі встановленням каналізації з виходами для стічних вод, що зробило водопровід більш практичним та доступним. Однак деякі нові будівлі були практично незаселеними через погану водопровідну систему і сморід, що надходив з відкритих каналізаційних відводів. Крім того, труби дренажної системи здебільшого були дуже малі, тому вони замерзали взимку.

Проблема вентиляції була остаточно вирішена 1874 р., коли невідомий сантехнік запропонував створити нейтральний тиск повітря у зворотному клапані, щоб запобігти розриву водяного затвора. Методом проб і помилок водопровідники також навчилися збільшувати розмір вентиляційних отворів.

Перші колоністи були обізнані лише з тим, як виготовити дерев'яні труби, прорубуючи отвір у колоді. Проте такі труби, проведені під землею, створювали проблеми. Нерівний ґрунт призводив до провалин в цих колодах, через це вода могла застоюватися, заражатися через потрапляння туди комах і взагалі мала неприємний смак деревини. Цю проблему вирішили, застосовуючи такий нахил труб, який давав змогу воді стікати самопливом. Ця самопливна система водопостачання, що починала активізуватися завдяки паводковим водам або потоку з височини, спрямовувала воду по схилу до будівель або ферм, яка надходила до задньої частини будинку, через сарай та у водозбірний резервуар.

Дерев'яні труби проіснували практично аж до початку XIX ст. Згодом міста зростали, вулиці почали розширюватися, і відповідно система водопостачання повинна була ставати більш потужною. Отже, для подачі води необхідно було створювати більш високий тиск. Це призводило до того, що дерев'яні труби не витримували і розколювалися. Саме тоді матеріалом вибору при виготовленні труб стало залізо.

Перші залізні труби для відводу води були використані 1804 р. у м. Філадельфії. Завдяки тому, що неподалік від Філадельфії протікає річка Скулкілл, воно стало першим містом у США, у якому побудували масштабну систему водопостачання.

У зв'язку зі швидким зростанням чисельності населення інші великі міста також потребували нововведення щодо системи водозабезпечення, щоб постачати достатню кількість води для усіх мешканців. Наприклад, у Чикаго 1869 р. інженери побудували водонапірну вежу, що забезпечила місто водою через систему подвійного тунелю. Система простягалася майже 3 км углиб озера Мічиган. Чикаго також стало першим містом, в якому було побудовано повну систему каналізації. Тим не менш саме у Нью-Йорку було запроваджено загальну модель водопроводу та каналізаційної системи США.

Водопостачання завжди було проблемою в Манхеттені. Перші поселенці носили воду у відрах з джерел або колодязів. Продовжуючи багатовікову традицію, люди викидали відходи та сміття на вулиці. Від туалетів, встановлених напроти будівель, на вулицях Манхеттена поширювався страшний сморід. Першу підземну каналізацію побудували через 25 років після прокладання дерев'яної трубопровідної системи.

У 1830 р. у Нью-Йорку було створено дійсно придатну громадську систему водопостачання. Вода з джерела закачувалась в наземний резервуар і поширювалась по чавунному водопроводу. По трубопроводу вона доходила до пожежних кранів, розташованих уздовж вулиць. На жаль, через п'ять років, під час великої пожежі, система зламалася. Вона не могла повною мірою забезпечити водою пожежні станції. З метою запобігання подібним ситуаціям у майбутньому та забезпечення питною водою мешканців міста інженери розробили напірну систему. Акведук Кротон транспортував воду з величезного водосховища, що знаходилось у північній частині міста, до вторинного резервуара на 42-й вулиці і до наступного – в Центральному парку. Вони забезпечували водою мережу підземних трубопроводів. Ця вдосконалена система дала змогу постачати будівлі проточною водою. Проте на той час все ще не було каналізаційної системи для утилізації стічних вод.

Перша сучасна каналізація була побудована в м. Брукліні. У 1857 р. інженер Юліус Адамс ввів у експлуатацію систему, яка відповідала потребам жителів міста. Він розробив керівні принципи і дизайн сучасної сантехніки. До кінця століття його систему використовували у невеликих і середніх містах по всій країні.

Революція у сфері сантехніки, вдосконалення вентиляційної системи, що відповідає всім правилам, водопровід та каналізація відкрили двері для розробки і масового виробництва вбиралень у всіх містах США. Їх розвиток відбувався паралельно з таким у Великій Британії, де було винайдено сучасний туалет.

На початку XIX ст. виробництво туалетів у США поступалося англійському, і чимало британських фірм, включаючи Твіфорд, Доултон і Шанкс, експортувало високоякісну продукцію до Америки. Наприкінці століття американці нарешті не відставали від європейців у виготовленні вбиралень. Велику роль у цьому зіграли Томас Маддок і його товариш Вільям Лі. Щоб заохотити людей купувати його продукцію, Маддок кожний унітаз прикрашав зображенням лева та єдинорога і написом: «Найкращий стаффордський керамічний виріб, виготовлений для американського ринку».

Дизайнери сучасної вбиральні

Британські винаходи «не прийшли» разом із поселенцями в Новий Світ. Єдине, що перейняли американці, – це нічний горщик. Проте американські винахідники не дуже відставали. Їх розробки вбиралень відбувалися паралельно з такими в Англії. Їхнім першим проектом був відуар конічної форми, встановлений у свинцевий водяний затвор, що розміщувався під підлогою. Друга модель – чашоподібний унітаз – представляв собою поліпшену модель попереднього. Наступним був унітаз зі змивом. Вода текла сильним потоком з бака з водою, який розміщувався

вище і був прихований, як правило, на горіщі. Джеймс Генрі і Вільям Кемпбелл були першими винахідниками, які 1857 р. отримали патент на виготовлення туалетів. Їх поршневий унітаз був схожий на ті туалети з двома чашами, що були винайдені в Англії. Однак пристрій був негігієнічним, на відміну від вбиральні зі зворотним клапаном, виготовленої англійцем Джорджем Дженінгсом.

З кінця 50-х до середини 90-х років XIX ст. все більше і більше винахідників були обізнані з потенційними ринками збуту туалетів, і кількість патентів на їх виготовлення почала зростати. Джон Рендалл Манн в 1870 р. розробив унітаз з промиванням за допомогою сифона. Він же запатентував туалет з трьома трубами. Три труби доставляли воду до унітаза: одна подавала воду, омиваючи його навколо краю, друга швидко випускала близько двох літрів води і запускала в дію сифон, а третя забезпечувала остаточну промивку.

Томас Кеннеді отримав патент на виготовлення вдосконаленої ним конструкції туалету Манна – із сифоном і лише двома трубами для змиву. Одна труба промивала обвід унітаза, а інша активізувала роботу сифона.

У період з 1900 по 1932 р. до патентного відомства США надійшли заявки на 350 нових конструкцій туалету. Два з перших патенти, виданих у першому десятилітті, належали Чарльзу Неффу і Роберту Фрейму з м. Ньюпорта (штат Род-Айленд). Вони розробили прототип американського унітаза з промиванням і сифоном. Десять років потому Фред Еде поліпшив його дизайн. Він переробив чашу, усунувши проблему перепоєнення і розлив її вмісту, що іноді траплялися.

Інші запатентовані винаходи, які з'явилися на початку XX ст.: змивач, що розбризкує, або флеш-змивач (дає змогу зекономити воду за рахунок більш інтенсивної обробки поверхні потоком води під тиском); зворотний клапан, що запобігає потраплянню у водопровід води з інших трубопроводів; унітаз, вмонтований в стіну, зі спуском води та туалети зі зворотним клапаном, який пропускає нечистоти тільки в одному напрямку по каналізаційних трубах, а якщо рідина піде проти течії, то клапан автоматично перекидає трубопровід.

Сьогодні швидше вчені, а не інженери-сантехніки, є розробниками нових моделей. Так, працівники компанії Emerson в Сент-Луїсі розробили двигун і потужний насос, що прилаштовується до туалетного бачка, щоб додати швидкості і потужності до кожного змивання. Ще однією перевагою цієї моторизованої системи є те, що вона потребує менше води, ніж традиційні конструкції. Кохлер Ко є першим виробником сантехніки, який представив на ринку цю нову модель.

Компанія Emerson також в співпраці з виробниками насосів фірм Zoeller і Hydromatic розробила таку систему сантехнічного обладнання,

що розріджує відходи. Такий туалет оснащений насосом з механічним приводом із зубцями, розміщеним в зливній трубі під унітазом. Коли відходи та туалетний папір проходять по трубах, насос подрібнює його і проштовхує отриману масу рідкої консистенції через систему стічних вод.

Художнє виконання туалетів

Харрінгтон, який 1596 р. винайшов перший туалет зі зливом, пропонував цегляні, кам'яні або свинцеві туалети прикрашати дерев'яним оздобленням, смолою або воском. Більш пізні моделі часто виготовляли з кераміки, глини і скловидної емальованої порцеляни. Для захисту матеріалів від плям і рідини виробу глазурували сіллю. Оскільки туалети були оснащені дерев'яною кришкою, прикраси в перших туалетах були сконцентровані лише у внутрішній частині чаші. З винаходом змиву і відповідно моделей туалетів зі змивом зовнішню частину чаші також оздоблювали рельєфом або розфарбовували. У результаті туалет став не лише функціональним, а й художнім виробом. Здобули загальне визнання п'єдестальні моделі. Також дуже популярним декоративними елементами були розписи із зображенням птахів, квітів і фруктів. Найдорожчою технікою оформлення була позолота; спеціально підготовлену золоту суміш пензлем наносили на тиснений візерунок.

Сучасні ванні кімнати

Із введенням сучасних систем водопостачання і стічних систем будувалися перші приватні ванні кімнати. У будинках заможних осіб незатребувані спальні перетворювали в сучасні ванни, і до середини 50-х років XIX ст. дизайн висококласних нових будинків передбачав наявність окремих ванних кімнат.

Перша ванна в США була привезена із Франції у XVIII ст. Бенджаміном Франкліном. Ванни черевикоподібної форми виготовляли з листової міді і наповнювали вручну. Найбільш поширеною моделлю того часу була дерев'яна ванна 1,8 м довжиною у формі саркофага мумії.

З часом купання у ванні стало популярним в Новому Світі, і 1842 р. містер Томпсон з Цинциннаті (штат Огайо) для особистого користування побудував першу в країні ванну з водопровідними трубами, дублюючи винахід британця лорда Джона Рассела. Ця ванна була обшита червоним деревом і облицьована зсередини свинцевими листами для захисту від механічних або фізичних (термічних) пошкоджень. Ванна кімната Джорджа Вандербільта (1855) була оснащена порцеляною ванною.

На межі століть типова розкішна ванна кімната мала великий розмір, в якій містилися: ванна, душ із душовим піддоном, сидяча ванна, ванна для ніг, умивальник і туалет зі змивом. Згодом квартири і будинки стали меншими через брак земель, пов'язаний зі швидким ростом міст, і відповідно ванні кімнати зменшились в габаритах до гостьових кімнат.

Сьогодні ванні кімнати стали знову більшими за розміром і краще оснащеними, ніж будь-коли. Багато нових будинків містять дві і більше ванних кімнат. У наш час можна знайти ванни та водопровідні крани різних розмірів і туалети, виготовлені з різноманітних матеріалів, включаючи мармур і коштовні камені.

Загалом сучасним матеріалом для виготовлення сантехніки є нержавіюча сталь, яку використовують для раковин і кранів. Одним з піонерів у виробництві раковин та стічних труб із мельхіору і полірованої міді є фірма Elkay Mfg. Гнучкий водопровід був застосований 1969 р. Робертом М. Целлем.

Розмаїття матеріалів, які використовуються для виробництва труб, також значно збільшилось порівняно з давніми часами. Так, у виробників сантехнічної продукції XIX ст. був вибір між чисто олов'яними трубами або металевими з нанесеним тонким шаром олова та залізними трубами, покритими оловом, цинком, емаллю або гумою. Мідні труби були введені після Першої світової війни, а в даний час за певних умов використовуються пластикові труби.

*Огляд підготувала Олена Заболотна
Далі буде*

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут геронтології НАМН України»
ДУ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
ДУ «Інститут фармакології і токсикології» НАМН України
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Громадська спілка «Українська асоціація міждисциплінарної медицини»
Благодійний фонд «За безпечну медицину»
ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

VII Національний конгрес

УВАГА!
Дати проведення
Конгресу!

1–3 КВІТНЯ 2014

Київ, НСК «Олімпійський» (вул. Червоноармійська, 55)

**Досвід кращих фахівців
України та Ізраїлю**



НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМИ

- Лікування серцево-судинних захворювань на засадах доказової медицини
- Біль. Сучасні підходи до лікування
- Нові можливості в лікуванні цукрового діабету
- Сучасні підходи до лікування респіраторних захворювань
- Антибіотикотерапія: досягнення та перспективи
- Первинна ланка в системі охорони здоров'я України
- Актуальні питання діагностики та лікування в педіатрії, неврології, ендокринології, інфектології та інших галузях

Інформаційні партнери



Здоров'я України®



Туристичний партнер конгресу

VIVO TRAVEL
TRAVEL AGENCY

«Обирай весь світ!»

Офіційні делегати Конгресу отримують Сертифікат

ВИГРАЙТЕ ПОДОРОЖ ДО ІЗРАЇЛЮ

Розіграш 3-х туристичних поїздок відбудеться під час роботи конгресу серед присутніх офіційних делегатів, (що зареєструвались та сплатили реєстраційний внесок) у другий день роботи конгресу 2 квітня 2014 р. о 17.00 у холі НСК «Олімпійський» (вул. Червоноармійська, 55). Туристична подорож на двох на 7 днів включас: авіапереліт, груповий трансфер аеропорт-готель-аеропорт, проживання у готелі 3-4* номер двомісний стандарт зі сніданками, екскурсія в Ієрусалім, страхування.

Реєструйтеся на сайті www.chil.com.ua

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Адреса: м. Київ, вул. Боженка, 86Е, 4 під'їзд, 1-й поверх, тел/факс +38 (044) 200-17-73, e-mail: office@newvivo.com.ua



С.А. Кубанський,

завідувач відділу з правових питань

Київської міської профспілки працівників охорони здоров'я

Розкажіть, будь ласка, як відбувається оплата відрядження та вартості проживання в гуртожитку іногороднім лікарям-інтернам на період проходження інтернатури? Чи повинна лікарня відшкодувати якісь кошти, якщо заочний цикл проходить на базі іншої лікувальної установи, за відсутності бази в лікарні, яка зарахувала лікаря-інтерна?

Правове регулювання проходження інтернатури випускниками вищих медичних навчальних закладів здійснюється на підставі Положення про спеціалізацію (інтернатуру) випускників вищих медичних і фармацевтичних закладів освіти III-IV рівня акредитації медичних факультетів університетів, затвердженого наказом МОЗ України від 19 вересня 1996 р. № 291.

Згідно з правилами п. 7.5 Положення, витрати по відрядженню лікарів (провізорів)-інтернів на навчання у вищі заклади освіти здійснюється базовою установою стажування у такому ж порядку, як і при направленні спеціалістів на підвищення кваліфікації.

При цьому базовою установою стажування є заклади охорони здоров'я, які використовуються з метою первинної спеціалізації випускників вищих медичних (фармацевтичних) закладів освіти. Це можуть бути обласні, міські і центральні районні лікарні, міські та обласні дитячі лікарні, пологові будинки, диспансери, лікарні, підпорядковані іншим відомствам, клініки науково-дослідних інститутів, діагностичні центри, бюро судово-медичної експертизи, установи і заклади санітарно-епідеміологічної служби, аптечні заклади тощо, в які випускники вищих медичних закладів були зараховані на посади лікарів (провізорів)-інтернів.

Відповідно до норм постанови Кабінету Міністрів України від 28 червня 1997 р. № 695 «Про гарантії і компенсації для працівників, які направляються для підвищення кваліфікації, підготовки, перепідготовки, навчання інших професій з відривом від вироб-

ництва», для відряджених осіб встановлені такі мінімальні державні гарантії:

- збереження середньої заробітної плати за основним місцем роботи за час навчання;
- оплата вартості проїзду до місця навчання і назад;
- виплата добових за кожний день перебування в дорозі у розмірі, встановленому законодавством для службових відряджень.

На час навчання відряджені особи повинні бути забезпечені гуртожитком готельного типу. У разі відсутності гуртожитку відшкодування витрат, пов'язаних з наймом житлового приміщення, провадиться в порядку, встановленому законодавством для службових відряджень.

Таким чином, постановою визначено, що оплата проїзду відряджених осіб до місця навчання і назад, виплата добових за час перебування в дорозі і за час навчання, відшкодування витрат, пов'язаних з наймом житлового приміщення провадиться за місцем основної роботи. У випадку проходження інтернатури – за рахунок базової установи стажування, з якою особа перебуває у трудових правовідносинах.

Необхідно зазначити, що наведеним Положенням визначено набагато більший перелік пільг та гарантій для осіб, які навчаються в інтернатурі, зокрема:

- оплата за рахунок коштів замовника проїзду молодих спеціалістів, які мають направлення на роботу, до місця спеціалізації (інтернатури) і місячна відпустка до початку підготовки в інтернатурі;
- оплата за рахунок закладів (установ), в які молоді спеціалісти направляються після закінчення інтернатури на постійну роботу, проїзду до місця роботи;
- виплата заробітної плати за рахунок базової установи стажування на весь період навчання у розмірі, визначеному чинним законодавством;
- забезпечення житловою площею (типу гуртожиток) на весь період навчання з оплатою відповідно до існуючих тарифів.

Фармакофизиотерапия в нефрологии, урологии, андрологии и сексологии

Буявых А.Г. – Симферополь: Издательский центр КГМУ им. С.И. Георгиевского. – 2014. – 750 с.

В монографии высказана мысль о необходимости сочетанной фармакофизиотерапии при ведении больных нефрологического, урологического, андрологического и сексологического профиля в целях повышения результативности лечения.

Большое внимание уделено практическому аспекту – рациональному применению фармакологических средств и физических методов в лечении и реабилитации больных вышеуказанного профиля.

Автор, не отрицая нозологического подхода в лечении заболеваний, положил в основу книги синдромальный подход с выделением ведущих синдромов в лечении заболеваний и их коррекции сочетанными фармакофизиотерапевтическими воздействиями.

Книга состоит из двух частей – общей и специальной. В общей части изложены основные лекарственные средства, современные физические методы, направленные на коррекцию ведущих патогенетических звеньев заболеваний и их клиническую симптоматику.

В специальной части приводятся конкретные патентованные фармакологические препараты для лечения того или иного заболевания, преформированные физические методы, бальнеологические и кинезотерапевтические воздействия. Приведены новые отечественные и зарубежные лекарственные средства, в частности препараты нового

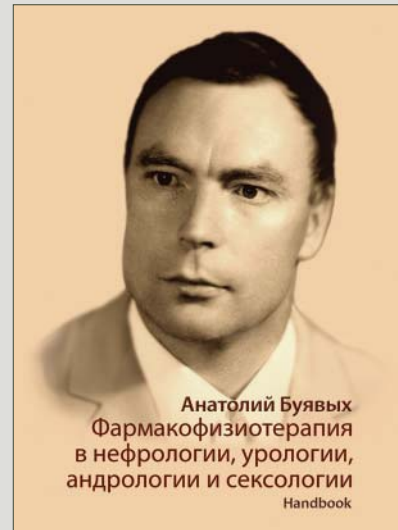
поколения, и физические методы, разработанные в последние годы.

Уделено внимание вопросу организации профильных физиотерапевтических кабинетов в структурных подразделениях поликлинических и стационарных учреждений, а также реабилитации больных в санаторно-курортных условиях.

Актуальность и своевременность появления книги обусловлены тем, что до настоящего времени физические методы не нашли широкого применения в нефрологии, урологии, андрологии и сексологии, а сочетанная фармакотерапия не заняла должного места в практике клинических специалистов.

В приложении приведены основные нормативные лабораторные показатели, необходимые для диагностических целей и оценки эффективности лечения. Дизайн четко продуман и систематизирован.

Монография может стать настольной книгой для специалистов нефрологов, урологов, андрологов, сексологов, а также реабилитологов и физиотерапевтов.



Анатолий Буявых
Фармакофизиотерапия
в нефрологии, урологии,
андрологии и сексологии
Handbook

Урология

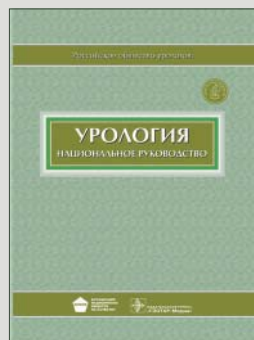
Н.А. Лопаткин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1024 с.

Книга содержит современную и актуальную информацию о диагностике и лечении основных урологических заболеваний. Самостоятельный раздел посвящен диагностическим методам, применяемым в урологии.

Приложение к руководству на компакт-диске включает дополнительные главы и иллюстративные материалы, списки рекомендуемой литературы, фармакологический справочник, стандарты медицинской помощи, медицинские калькуляторы.

В подготовке издания принимали участие ведущие специалисты урологи. Все рекомендации прошли этап независимого рецензирования.

Издание будет полезно урологам, нефрологам, студентам старших курсов медицинских вузов, интернам, ординаторам, аспирантам.



Функциональная урология и уродинамика

Д.Ю. Пушкарь, Г.Н. Касян, В.В. Данилов, Л.М. Гумин, В.А. Рубанов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 376 с.

Издание представляет собой клиническое руководство по функциональной урологии и уродинамике. Авторы описывают все методы исследований уродинамики нижних отделов мочевыводящих путей, методики их проведения, показания и противопоказания к ним. Рассматривается информативность уродинамических исследований при различных видах нарушений мочеиспускания.

Отдельный раздел посвящен особенностям уродинамики нижних мочевых путей у пациентов с различными урологическими и неврологическими заболеваниями. Обширный иллюстративный материал облегчает понимание описываемых методик.

Монография предназначена для врачей-урологов, гинекологов и неврологов.



АНКЕТА*

Уважаемые коллеги!

Редакция Издательского дома «Здоровье Украины. Медицинские издания» проводит анкетирование, чтобы узнать ваше мнение по поводу материалов, опубликованных в нашем новом издании «Медицинские аспекты здоровья мужчины». Ваши ответы очень важны, поскольку мы хотим сделать журнал более интересным, информативным и полезным для вас.

1. Какие разделы журнала вызывают у вас интерес?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Урология | <input type="checkbox"/> Гастроэнтерология |
| <input type="checkbox"/> Сексопатология и андрология | <input type="checkbox"/> Эндокринология |
| <input type="checkbox"/> Дерматология и венерология | <input type="checkbox"/> Неврология |
| <input type="checkbox"/> Кардиология | <input type="checkbox"/> Психиатрия и наркология |
| <input type="checkbox"/> Репродуктология | <input type="checkbox"/> Неотложные состояния |
| <input type="checkbox"/> Проктология | <input type="checkbox"/> Ортопедия, травматология |
| <input type="checkbox"/> Онкология | <input type="checkbox"/> и спортивная медицина |
| <input type="checkbox"/> Терапия | |

2. Будет ли для вас полезной следующая информация?

- Патология сердечно-сосудистой системы и ее особенности у мужчин
- Влияние эндокринологических нарушений и заболеваний эндокринной системы на репродуктивную функцию мужчин
- Особенности протекания заболеваний нервной системы у мужчин
- Функциональные изменения в организме, характерные для пациентов пожилого возраста
- Другие патологии у мужчин

3. Какие темы, по вашему мнению, следует освещать в следующих номерах?

.....

4. Не желаете ли вы написать собственную статью? Если да, то на какую тему будет ваша публикация?

.....

5. Оцените по 5-балльной шкале наполнение журнала:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Необходимость в повседневной работе | <input type="checkbox"/> Форма подачи материалов |
| <input type="checkbox"/> Информативность | <input type="checkbox"/> Дизайн |
| <input type="checkbox"/> Ваш комментарий | |

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медицинские аспекты здоровья человека» в соответствии с Законом Украины «О защите персональных данных» № 2297-VI от 01.06.2010 г. Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Журнал в подарок!

Заполненная вами анкета гарантирует получение следующего номера журнала.

Для этого укажите данные, необходимые для получения журнала по почте:

Ф.И.О.

Специальность

Место работы (название медицинского учреждения и отделения)

Индекс Город (село) Район Область

Улица Дом Корпус Квартира

тел.: раб. дом. моб.

e-mail

