



Урологія

Нефрологія

Андрологія



№ 1 (15)
квітень 2019 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 86683



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Пасечніков

**Оцінка ризику розвитку
ранніх післяопераційних
ускладнень трансуретральної
резекції простати у хворих
на доброякісну гіперплазію
передміхурової залози**

Читайте на сторінці **6**



Доктор медичних наук,
професор
Василь Черненко

**Патогенез, діагностика
та лікування кристалурій**

Читайте на сторінці **2-4**



Кандидат медичних наук
Віктор Горовий

**Історичні аспекти вивчення
проблеми нетримання сечі
у жінок**

Читайте на сторінці **29-35**



Кандидат медичних наук
Михайло Поворознюк

**Значення варикоцеле серед
причин порушень дітородної
здатності у чоловіків
із безпліддям у шлюбі**

Читайте на сторінці **20-21**



**Европейская ассоциация
урологии**

**Лечение ненейрогенных
симптомов нарушенного
мочеиспускания у мужчин,
включая доброкачественную
простатическую обструкцию**

**Клинические рекомендации
Европейской ассоциации
урологии**

Читайте на сторінці **24-27**

Диклоберл[®]

diclofenac sodium

ВАШ
ВИБІР⁶

93,9%*

**„Золотий” стандарт
протизапальної терапії!**



● Збалансований інгібітор ЦОГ^{2**}

● Більша ефективність, ніж у селективного
інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама³

● Показує однакову переносимість в
порівнянні з селективним інгібітором
ЦОГ-2 мелоксикамом⁴

● Не впливає на метаболізм хряща^{5**}

● Можливість індивідуального підбору
доз⁶

● Наявність ін'єкційної форми, ретардних
капсул та ректальних свічок⁶

● В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК
диклофенак показує менший ризик гастро-
інтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими
НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷

*** інгібування простагландину E₂⁸**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.
Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Склад:
Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділоартрит, епістероїдний спонділоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуставових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, тонзиліті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травми і операції (Диклоберл[®] N75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів встановленої виразки або кровотечі), гостра печінкова виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV), ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

¹ Pavlka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78.

² Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999. Pharmacology.

³ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumlou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct;37(10):1142.

⁴ Dreiser RL, Le Parc JM, Velasco P and Liu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm. res. 50, Supplement 1 (2001): S17-S23.

⁵ Biot L, Marcelis A, Devogelaer J-P, Mancourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413 - 1421.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Проктит (для форми Диклоберл[®] супозиторії 50 та 100 мг).

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл[®] пігулки, супозиторії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторії). Препарат Диклоберл[®] N75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл[®]. У тяжких випадках (наприклад колики) дозову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуватись інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну снідицю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл[®] (наприклад супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу супозиторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу супозиторії не має перевищувати 200 мг/добу.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незнані кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахи/ліжні сновидіння, безсоння.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл[®] N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл[®] супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл[®] ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Диклоберл[®] супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл[®] ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл[®] N75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

⁶ Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл[®] N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл[®] супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл[®] ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105).

⁷ Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolana S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006;55:1731-1738.

⁸ A Van Hecke, J Schwartz, M Depre, J De Lespelle, A Dailloy, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Amout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and PJ De Schapper. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. 2000; 40: 1109.

^{**} Дослідження "in-vitro".



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Патогенез, діагностика та лікування кристалурій

Кристалурія – це підвищений вміст у сечі кристалічних сольових залишків біологічно активних кислот (сечової, щавлевої, вугільної, фосфорної та ін.). Кристалічні частинки накопичуються в нирках і осідають на внутрішніх стінках сечовивідних шляхів, що в поєднанні з іншими несприятливими факторами призводить до поступового розвитку сечокам'яної хвороби.



В.В. Черненко

Проходження крові через капілярну сітку клубочка пов'язане з первинним утворенням сечі (ультрафільтрат), що з капілярного простору клубочка переходить у початкову частину каналців першого порядку. Ендотелію капілярів клубочків властива висока проникність (у 25 разів вища в порівнянні з такою інших капілярів людського організму). Через цей фільтр можуть проходити частки радіусом не більше 15 Ангстремів, тож білок плазми крові практично не фільтрується, але присутня мінімальна кількість альбуміну. Первинна сеча – це практично плазма крові, проте рівень неіонізованих кристалічних (глюкоза, сечовина, креатинін) у ній на 4% вищий, ніж у плазмі крові. Основними функціями ниркових каналців є секреція і реабсорбція.

Секреція в просвіт каналців речовин, котрі знаходяться в перитубулярних капілярах, контролюється нервовими, гормональними, гуморальними факторами. У проксимальних звивистих каналцях реабсорбується велика частина компонентів первинної сечі. Реабсорбція залежить від рівня гормонів параци- топодібних залоз. Близько 15% Na, K⁺, Cl⁻ проходить реабсорбцію у дистальних каналцях.

На тлі впливу різних екзогенних, енде- генних, генетичних факторів спостеріга- ється порушення метаболізму в біологіч- них середовищах, яке супроводжується підвищенням рівня каменеутворюючих речовин за рахунок підвищення кон- центрації Ca, P, Mg, оксалатів, сечової кислоти в сироватці крові, що призводи- ть до збільшення їх виділення нирка- ми (як основним органом підтримання гомеостазу) і, як наслідок, перенасичен- ня сечі солями. Своєю чергою, перена- сиченість сечі в разі порушення рівня інгібіторів кристалізації (як-от цитрат, магній, цинк, неорганічний пірофосфат, нефрокальцин, білок Тамма – Хорсфал- ла) та мукополісахаридів спричиняє фор- мування кристалів – гіперкристалурію, агрегацію й утворення мікролітів.

Найважливіший стан у формуванні кристалів і мікролітів – сатурація сечі, коли неможливе подальше розчинення солей (сатурований розчин). Хімічні про- цеси в чистому розчині відрізняються від таких у сечі. Остання є біологічно актив- ним середовищем, де присутні інгібітори кристалізації й агрегації. Низькомолеку- лярні інгібітори в сечі пригнічують агре- гацію. У разі суперсатурації відзначається надлишок вільної енергії (так звана тер- модинамічна сила), необхідної для фор- мування кристала.

Гіперкристалурія на сьогодні асоцію- ється з передкам'яним станом, особливо в патогенезі рецидивного каменеутво- рення у пацієнтів із сечокам'яною хво- робою (СКХ).

Згідно із сучасними даними, серед причин порушення ниркової фільт- рації і виділення неповноцінної сечі з виникненням гіперкристалурії і нефролітіазу значну роль відіграють ферментопатії (тубулопатії) – вродже- ні патологічні стани в нирках, за яких уражені проксимальні чи дистальні каналці нирок. Тубулопатії являють собою порушення обмінних процесів в організмі чи функції ниркових ка- нальців у результаті недостатності або відсутності певного ферменту. Генетич- но зумовлені тубулопатії – це вродже- ні «помилки» метаболізму: оксалурія, уратурія, цистинурія, амікоацидурія, галактоземія, фруктоземія, лактоземія. Необхідно констатувати, що оксалурія, уратурія, цистинурія, амікоацидурія можуть також виникати після перене- сених захворювань нирок (пієлонеф- рит, гломерулонефрит), кишечника, печінки (холестит, гепатит і т. ін.) у зв'язку з порушенням їх функції. У цьому разі зазначені патологічні ста- ни є набутими.

Генетичні розлади і гіперкристалурія

У генетичному каталозі McKusick On-Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) виявлено близько 30 станів, при яких уролітіаз є головною озна- кою чи симптомом загального прояву хвороби («Гетерогенні стани з різними клінічними, біохімічними і генетични- ми проявами»), у тому числі хвороб, що супроводжуються гіперкристалурією з утворенням каменів у нирках. Одні з них добре вивчені (первинна гіпер- оксалурія), натомість патогенез інших попри їх широку розповсюдженість за- лишається нез'ясованим (сімейна ідіо- патична гіперкальціурія). Усі ці стани можна розподілити на декілька груп. Перша з них – це стани, для яких спад- кові форми очевидні, гени клоновані, мутації ідентифіковані, причинні зв'яз- ки між генотипом і фенотипом встанов- лені. До другої групи відносять стани, щодо яких спадкові прояви прослід- ковуються, проте їх генетичні основи не встановлені й можливо орієнтуватися

лише на сімейний анамнез. Також виокремлюється певна група моно- генних захворювань – аутосомних Х-взаємопов'язаних, рецесивних і до- мінантних станів. Відомо, що моно- генні захворювання супроводжуються стабільною гіперкристалурією. За похо- дженням розрізняють камені кальцію оксалату, кальцію оксалату в комбіна- ції з кальцію фосфатом, камені сечової кислоти, інші пуринові камені, цисти- нові камені.

Встановлення генетичного впливу на уролітіаз ускладнене через його ба- гатофакторну природу, особливо при утворенні каменів повністю чи частково з кальцію оксалату. Значна кількість па- раметрів, спрямованих на кристалізацію кальцію оксалату в нирках, наприклад висока його концентрація та наявність промоторів кристалізації (урати, сечова кислота) і низька концентрація інгібі- торів кристалізації (цитрат, уромодулін, остеопонін, нефрокальцин), можуть бути генетично детермінованими. Зро- зуміло, що без «будівельного матеріа- лу» – гіперкристалурії – не може бути конкременту.

Типи гіперкристалурії

Первинна гіпероксалурія типу 1 (ПГ-1). Це аутосомно-рецесивне по- рушення метаболізму гліюксилату зумовлене недостатністю в печінці проміжного метаболічного ферменту аланін-гліюксилат-аміотрансферази (АГТ). Описана також часткова му- тація, що призводить не до зниження активності, а до зменшення компарт- менталізації ферменту в мітохондріях замість пероксисом. Множинні інші специфічні мутації також ідентифіко- вані, і їх широке різнобарв'я змінило тактику клінічних підходів, особливо при пренатальній діагностиці. Клініч- но ПГ-1 характеризується підвищенням рівня екскреції оксалату та гліюклату і хронічним накопиченням кальцію оксалату в сечовому тракті з утворенням каменів у нирковій паренхімі (нефро- кальциноз). ПГ-1 є високогетерогенним захворюванням на клінічному та моле- кулярному рівнях. Клінічний рівень – це захворювання нирок, молекуляр- ний – захворювання печінки (рис. 1, 2).

Клінічно фенотип хвороби гетероген- ний. Деякі автори виокремлюють клініч- но неонатальні, дитячі, дорослі форми, що, імовірно, є варіантами перебігу хвороби в часі та тяжкості маніфестацій клінічних форм. У середньому патологіч- ний стан проявляється у віковому періоді життя від 1 до 7 років, у більшості ви- падків – до 5 років. Хвороба маніфестує нирковими кольками, гематурією. На тлі нефрокальцинозу прогресують хронічна

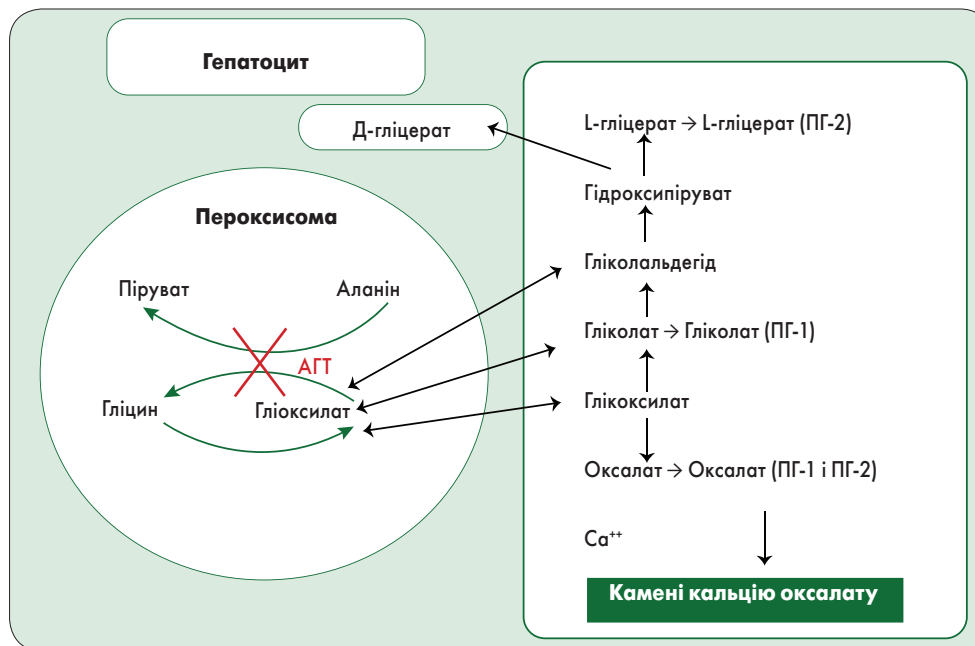


Рис. 1. Зв'язок між обміном речовин у гепатоциті та утворенням каменів кальцію оксалату

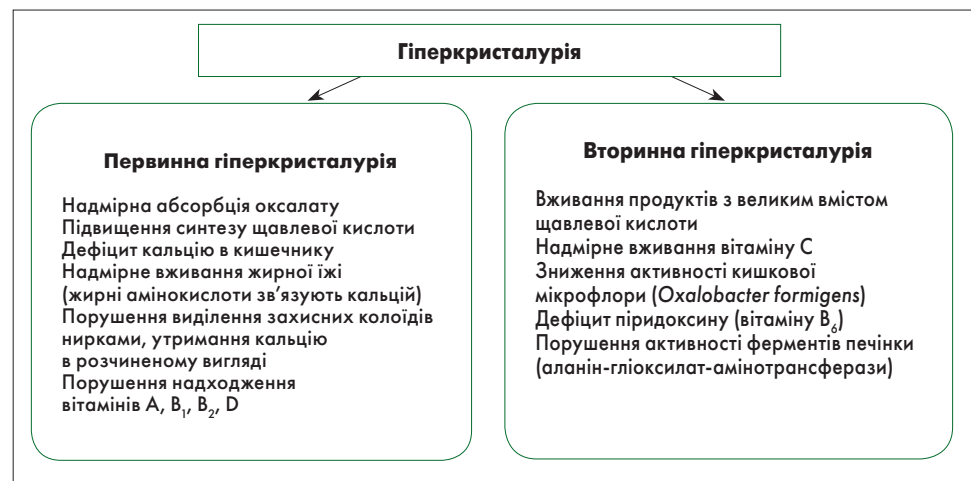


Рис. 2. Причинно-наслідковий зв'язок у формуванні кальцій-оксалатного нефролітіазу

Продовження на стор. 3.

В.В. Черненко, д. мед. н., професор, завідувач відділу сечокам'яної хвороби ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Патогенез, діагностика та лікування кристалурій

Продовження. Початок на стор. 2.

ниркова недостатність (ХНН), уремія; летальний наслідок до 20 років має місце у 80% випадків. На цьому тлі кальцію оксалат накопичується в багатьох тканинах організму (системний оксалоз). Патогенетичним методом лікування є пересадка печінки разом з ураженими нирками, що дозволяє одночасно замінити біохімічно та патофізіологічно дефектні органи. В урології накопичений досвід понад 100 таких втручань із приводу ПГ-1. Часткова трансплантація (печінки чи нирки) неефективна.

Первинна гіпероксалурія типу 2 (ПГ-2). Це аутосомно-рецесивне захворювання на біохімічному рівні виникає на фоні недостатності проміжного ферменту гліоксилатредуктази. В організмі людини гліоксилатредуктаза сприяє перетворенню гліоксилату в гліколат. У разі недостатності гліоксилатредуктази значна кількість гліоксилату метаболізується в оксалат. На відміну від гліколату гліоксилат токсичний для тканин, він спричиняє низку ферментних порушень. Клінічно перебіг ПГ-2 схожий з таким ПГ-1, є багато спільних симптомів, але картина захворювання менш виражена. За певних обставин ПГ-2 також може прогресувати в термінальну ХНН. У подальшому проводиться каузальна терапія (хронічний гемодіаліз, трансплантація).

Х-зчеплений рецесивний нефролітіаз

Хвороба Дента (можливо, тип III гіпофосфатемічного рахіту) є алейними варіантами Х-специфічного ниркового порушення з характерною протеїнурією (низькомолекулярний білок), вираженою гіперкальціурією, фосфатурією, нефрокальцинозом, нефролітіазом і нирковою недостатністю. За хімічною

будовою ниркові камені складаються з кальцію фосфату та кальцію оксалату.

Синдром Леша – Найхана розвивається в результаті дефіциту ферменту гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази. Розрізняють 3 клінічні форми: класичну хворобу Леша – Найхана, атипову без ураження ЦНС й атипову з ураженням ЦНС. Поряд із затримкою розумового розвитку і неврологічним дефіцитом у хворих розвивається нефролітіаз на фоні високого синтезу й екскреції сечової кислоти, відзначається стійка гіперурикурія. Для лікування застосовується алопуринол, що інгібує ксантиноксидазу і знижує рівень урикемії.

Синдром де Тоні – Дебре – Фанконі (порушення кальцій-фосфатного обміну, зокрема рахітоподібні захворювання, наслідкова тубулопатія з порушенням реабсорбції фосфатів) – аміно-рецесивне захворювання, при якому підвищується сечова екскреція ксантину і, меншою мірою, гіпоксантину. Хворіють частіше чоловіки. Причина – дефіцит ферменту ксантиноксидази (ксантиндегідрогенази), який каталізує перетворення гіпоксантину в ксантин і далі в сечову кислоту.

Цистинурія – спадкове захворювання нирок, при якому підвищується сечова секреція цистину, лізину, аргініну й орнітину. Цистин погано розчиняється і тому сприяє каменеутворенню. У генетичному аспекті цистинурія є гетерогенним захворюванням. З лікувальною метою показане олужнення сечі до pH >7 (цитратні суміші, водний режим – діурез >2 л).

Уратурія виникає в результаті порушення синтезу пуринів з підвищенням рівня сечової кислоти в крові

і в результаті зниження її реабсорбції в ниркових каналцях. Підвищення рівня сечової кислоти відбувається в усіх випадках розпаду нуклеотидів, у тому числі при піелонефриті. За хімічним аналізом 97% каменів складаються із сечової кислоти, 3% – із солей уратів. У лікуванні рекомендовано алопуринол по 100 мг 3 р/добу, фебуксостат 80-120 мг, молочно-рослинну дієту, водний режим.

Галактоземія і фруктоземія – вроджені порушення вуглеводного обміну; спостерігаються у 12-13% хворих на нефролітіаз. Галактоземія виникає внаслідок порушення перетворення галактози в глюкозу в результаті дефіциту ферменту галактозо-1-фосфатуридилтрансферази в печінці та еритроцитах. Надходження в клубочковий фільтрат значної кількості галактози зумовлює галактозурію і втрату амінокислот. Галактоза токсична і спричиняє порушення функцій печінки, нирок, рогівки ока. Фруктоземія – непереносимість хворими фруктози через недостатність ферменту фруктозо-1-фосфатальдолази в печінці, нирках, слизовій оболонці кишечника; при цьому розвивається фруктозурія; супроводжується протеїнурією, аміноацидурією; в крові накопичується фруктоза, яка має токсичні властивості.

Ниркова форма первинного гіперпаратиреоїдизму

Ниркова форма первинного гіперпаратиреоїдизму зумовлена первинною світлоклітинною гіперплазією з аденоматозом парашитоподібної залози чи без нього. Відбувається підвищення в крові рівня паратгормону, який токсично діє на епітелій клубочкових каналців з подальшою їх дистрофією і гіперкальціурією на фоні гіпомагніурії.

Поряд із вродженими тубулопатіями, що супроводжуються різними формами гіперкристалурії, значну частку випадків становлять набуті форми гіперкристалурії.

Порушення обміну вітаміну D

Недостатність в організмі вітаміну D призводить до гіперкальціурії і, в певних випадках, до розвитку СКХ. Перенасиченість вітаміном D при його лікувальному призначенні (передозування) чинить токсичну дію на ниркову паренхіму, спричиняючи порушення функцій каналців, нефрокальциноз і СКХ.

Порушення обміну вітаміну B₆ (піридоксин)

Піридоксин, як і вітамін D, метаболізується печінкою у важливий кофактор для АГТ. Токсичний фактор вітаміну B₆ наразі не з'ясований. Дефіцит АГТ проявляється в гепатоцитах. Дія піридоксину в гепатоцитах вивчена недостатньо. Припускають, що вітамін B₆ збільшує стабільність АГТ в мітохондріях. Вітамін B₆ в організмі фосфорилується в піридоксин-5-фосфат і входить до складу ферментів, виконує декарбоксилювання, трансамінування і рацемізацію амінокислот, сприяє обміну триптофану і біосинтезу серотоніну. Піридоксин рекомендовано застосовувати в комплексному лікуванні при гіперкальціурії, оксалурії та у хворих після видалення

кальцій-оксалатних каменів із сечовивідних шляхів з метою вторинної профілактики. Підвищена екскреція кальцію відмічається при системних захворюваннях скелета, як-от остеомієліт, саркоїдоз, туберкульоз, акромегалія, а також при тяжких травмах скелета, суглобів, порушеннях відтоку сечі в разі аномалій розвитку сечовидільної системи, сечомихурової обструкції. Встановлено, що гіподинамія супроводжується підвищеною екскрецією кальцію.

Синдром Бернетта (milk-alkali-syndrome). Утворення лужних каменів у нирках у хворих із виразковою хворобою відбувається на тлі гіперацидного гастриту при довготривалому прийомі молока і лужних ліків.

Екзогенні фактори гіперкристалурії

Значну роль у порушенні колоїдного стану сечі відіграють екзогенні фактори: питна вода, харчові продукти, навколишнє середовище, дисбаланс мікроелементів. Важливе значення має харчування: переважання в раціоні м'ясних продуктів супроводжується збільшенням в організмі рівня пуринів, закисленням сечі з розвитком сечової гіперкристалурії і сечової кислоти нефролітіазу.

До екзогенних факторів виникнення гіперкристалурії необхідно віднести прийом таких лікарських препаратів, як сульфаніламідів, тетрациклінів, антикоагулянтів, аспірин, вітаміни D і C, глюкокортикоїдів, нітрофуранів, деякі антибіотики та ін. Поряд із цим велику роль відіграють супутні захворювання (онкопатологія, подагра, поліартрит, патологія крові), променева терапія.

Види і типи гіперкальціурії

Гіперкальціурія відрізняється значною різноманітністю. У її основі лежать різні патогенетичні механізми (таблиця).

Абсорбційна гіперкальціурія зумовлена підвищеною абсорбцією кальцію з кишечника в результаті високої концентрації вітаміну D, надмірного вживання продуктів із високим вмістом кальцію. У результаті це призводить до гіперкальціємії і гіперкальціурії.

Розрізняють 4 типи абсорбційної гіперкальціурії:

- I тип зустрічається відносно рідко (10-15% випадків) і є найтяжчим варіантом перебігу хвороби; основою патологічних порушень є вроджені тубулопатії з раннім нефрокальцинозом;
- II тип є найбільш поширеним, його діагностика доступна навіть в амбулаторних умовах. Хворому призначається безкальцієва дієта протягом 3 діб, при цьому відмічається зниження або нормалізація рівня кальціурії. Цей тест широко використовується в лікуванні гіперкальціурії та вторинній профілактиці кальцій-оксалатного нефролітіазу;
- III тип доволі рідкий (5-8% випадків). У його основі лежить втрата фосфатів нирками внаслідок ферментного дефіциту і гіпофосфатемії. Остання активує вітамін D₃, який стимулює абсорбцію фосфору з кишечника і паралельно – гіперабсорбцію кальцію, що призводить до гіперкальціурії;
- IV тип пов'язаний з ідіопатичною гіперпродукцією вітаміну D₃, який посилює всмоктування кальцію з кишечника і викликає гіперкальціурію. Нещодавні генетичні дослідження виявили, що це пов'язано з мутацією гена CYP24A1, який кодує інформацію про

Продовження на стор. 4.

Таблиця. Класифікація гіперкальціурії			
Вид	Патогенез		Лабораторні прояви
Абсорбційна	I типу	Значна абсорбція кальцію зі шлунково-кишкового тракту	Гіперкальціурія зберігається на фоні низькокальцієвої дієти
	II типу	Незначно підвищена абсорбція кальцію зі шлунково-кишкового тракту	Гіперкальціурія зникає після застосування низькокальцієвої дієти
	III типу	Втрата фосфору із сечею, активація вітаміну D	Гіпофосфатемія, гіперфосфатурія; на цьому фоні – гіперкальціємія, гіперкальціурія
	IV типу	Ідіопатична гіперпродукція вітаміну D ₃	Висока концентрація вітаміну D ₃ в крові, гіперкальціємія, гіперкальціурія, низький рівень паратгормону
Ренальна	Порушення реабсорбції кальцію в ниркових каналцях, гіперкальціурія, вторинний гіперпаратиреоз – підвищена реабсорбція кальцію в кишечнику		Нормокальціємія. Високий рівень паратгормону. Висока гіперкальціурія натще
Резорбтивна	Первинний гіперпаратиреоз, резорбція кальцію з кісток, підвищений синтез вітаміну D		Підвищений рівень паратгормону в сироватці крові, гіперкальціємія
Нирковий каналцевий ацидоз	Помірна реабсорбція кальцію в ниркових каналцях унаслідок хронічного ацидозу		Гіперхлоремія, гіперкальціурія

Патогенез, діагностика та лікування кристалурій

Продовження. Початок на стор. 2.

структуру ферменту 1,25(OH)2D-24 гідроксилази. Клінічні прояви мутації зазначеного гена здебільшого спостерігаються в ранньому віці, однак в деяких випадках клінічно проявляються і в дорослих.

Ренальна гіперкальціурія виникає в результаті порушення реабсорбції кальцію в ниркових каналцях, підвищення рівня кальцію в сечі та розвитку вторинного гіперпаратиреозу; при цьому рівень кальцію в крові залишається в нормі, оскільки його втрата компенсується підвищеною реабсорбцією кальцію з кишечника і кісток скелета.

Резорбтивна гіперкальціурія найчастіше зустрічається в комплексі з первинним гіперпаратиреозом. Причиною літогенного синдрому є втрата кальцію при резорбції з кісткової тканини. У більшості хворих резорбтивна гіперкальціурія проявляється як гіперкальціємія і гіперкальціурія.

Нирковий каналцевий ацидоз є клінічним синдромом, пов'язаним із метаболічним окисленням у результаті порушення секреції H^+ у ниркових каналцях і закиснення сечі, що призводить до виникнення гіперкальціурії. Порушується реабсорбція бікарбонатів, які потрібні для утримання буферної ємності. На цьому фоні нирки екскретують надлишок кислот після розпаду вуглеводів, жирів, білків, втрачаючи можливість як реабсорбувати бікарбонати, так й екскретувати в сечу H^+ , що спричиняє метаболічний ацидоз. Реабсорбція в каналцях зменшується; як результат, має місце гіперкальціурія.

Клінічні форми та лабораторні показники при гіперкристалуріях

Допоміжним методом у діагностиці порушень сольового обміну є лабораторне обстеження, яке можливо провести як амбулаторно, так і в умовах стаціонару. У добовій сечі, зібраній у звичайних умовах проживання, визначається рівень кальцію, оксалатів, фосфору, сечової кислоти, а також рН сечі. В аналізі крові теж визначаються ці показники. Рівень порушень вказує на вид кристалурії, гіперкристалізацію і шляхи їх корекції.

Сечокисла гіперкристалурія (уратурія) характеризується підвищенням рівня сечової кислоти в крові >360 мкмоль/л у чоловіків і >320 мкмоль/л у жінок. У разі підвищення рівня сечової кислоти в сечі понад $0,4$ ммоль/л має місце гіперурикемія. Важливим показником є кількість сечової кислоти в добовій сечі: кліренс сечової кислоти при сечокислій гіперкристалурії — >1200 – 1400 мг/добу; стійке закиснення сечі — рН $4,2$ – $5,5$; в аналізі сечі — кристали сечової кислоти. Клінічні прояви — дизуричні розлади, наявність кристалів сечової кислоти у відстояній сечі, явища піелонефриту.

Гіперкальціурія. В анамнезі — СКХ у близьких родичів. Супутні захворювання, що провокують гіперкальціурію, — захворювання шлунково-кишкового тракту, травми, операції, хвороба нирок, онкологічна патологія. Також причинними факторами можуть бути неналежна якість питної води, порушення харчування. Клінічно відзначаються періодичні

ниркові кольки, біль у спині, дизуричні розлади; можливі випадки підвищення температури тіла, відходження із сечею крупних кристалів, дрібних каменів. Лабораторні дані вказують на наявність у сечі кристалів оксалатів, сечової кислоти, лейкоцитурії, мікрогематурії, білка; рН сечі — на рівні $6,2$ – $6,7$ (слабокисла).

Фосфатна гіперкристалурія. В анамнезі хірургічні методи видалення каменів із сечовидільної системи, інші операційні втручання на органах сечовидільної системи; СКХ у близьких родичів, запальні захворювання нирок і нижніх сечовивідних шляхів, захворювання паразитоподібних залоз; в харчуванні переважають молочно-рослинна їжа, лимони, цитрусові. Клінічними проявами є дизуричні розлади, мутна сеча, часто із запахом аміаку. В аналізі сечі — значна кількість лейкоцитів, білка; рН сечі ≥ 7 , при інфікуванні грамнегативною флорою (протей) — $8,0$ – $9,5$.

У практичній діяльності зазвичай спостерігаються змішані форми гіперкристалурій: солі сечової кислоти та оксалат кальцію або фосфати в поєднанні з оксалатом кальцію.

Лікувальна тактика при гіперкристалурії

Гіперкристалурія не є самостійним захворюванням, це метаболічний комплекс, характерний для багатьох патологічних порушень чи станів.

Уратурія. У разі уратурії рекомендовано зменшити надходження в організм тваринних білків, виключити з раціону наваристі м'ясні та рибні бульйони, копченості, рибну ікру, печінку, селезінку, мізки, язик, свинину, сало, овечий та яловичий жир, нирки, студні. Показані молочно-рослинна дієта, лимони, цитрусові, лужні мінеральні води.

Корекція рН сечі проводиться за допомогою цитратних сумішей (3 – 7 ммоль цитрату калію або 9 ммоль цитрату натрію) 2 – 3 р./добу. Якщо рівень сечової кислоти в крові і сечі підвищений, слід додатково призначити 300 мг алопуринолу.

Одними з важливих профілактичних чинників щодо гіперурикемії і гіперурикемії є дотримання молочно-рослинної дієти, вживання великої кількості рідини для забезпечення добового діурезу 2 л, прийом препарату Канефрон® Н по 2 таблетки або по 50 крапель 3 р./день, який має здатність знижувати сатурацію сечі сечовою кислотою, підвищувати діурез, рН сечі і концентрацію іонів Mg^{+} .

Фосфатурія. Поряд із вродженими вадами обміну фосфатів у клінічній практиці значну роль відіграють набуті патологічні стани, за яких відбуваються значне залуження сечі, виражена фосфатурія. Часто фосфатурія виникає в лежачих, спінальних хворих на фоні порушення відтоку сечі. Фосфати часто виявляються при змішаних кристалуріях у разі СКХ. Особливу увагу необхідно приділяти мікробному пейзажу сечі. За наявності уреазопродукуючої інфекції (*Proteus*, інші грамнегативні бактерії) насамперед призначається антибактеріальна терапія. Підвищена екскреція фосфатів відзначається при

первинному і вторинному гіперпаратиреозі, тубулопатіях, гострому каналцевому некрозі, трансплантації нирки. Терапія спрямована на підкислення рН сечі і включає фітопрепарати, сік обліпихи, клюкви.

3 –поміж хіміопрепаратів призначаються метіонин із хлористим амонієм, суспензії гідроксиду алюмінію та гідроксиду магнію, препарати пеніциліну.

Рекомендовані кислі мінеральні води. Для дорослого пацієнта кількість спожитої рідини має дорівнювати 2 – $2,5$ л/добу. Патогенетично обґрунтованим є застосування комплексного рослинного препарату Канефрон® Н по 2 таблетки або 50 крапель тричі на день. Активні рослинні компоненти у складі препарату сприяють зменшенню сатурації сечі конкрементоутворюючими субстанціями (оксалати, урати), підвищенню концентрації іонів магнію в сечі (природний інгібітор кристалізації). Також вони сприяють усуненню вторинних факторів каменеутворення: інфекція, порушення уродинаміки, запалення. Дієта м'ясна; не вживати лимони, молочні продукти.

Кальціурія, оксалурія. Це найпоширеніший вид гіперкристалурії. Виявляється в усіх вікових групах; у дітей виділено окремий варіант із дисметаболічними нефропатіями, що асоціюється з порушенням метаболізму щавлевої кислоти і кальцію, пуринового обміну та метаболізму амінокислот. Унаслідок порушення обміну щавлевої кислоти утворюються нерозчинні солі з кальцієм із формуванням кристалів оксалату. Утворення крупних форм у 80% випадків травмує епітелій сечовивідних шляхів.

Діагностика в дитячому віці складна. Порушення виявляють у 3 – 4 -річному віці у вигляді інтоксикації, вегетосудинних порушень, болю в животі, алергії, висипу, проявів бронхіальної астми, лейкоцитурії, ніктурії, гіперстенурії (питома вага сечі сягає до 1030).

Причиною утворення оксалату кальцію може бути надмірне надходження оксалату з продуктами харчування, посилений синтез щавлевої кислоти в організмі, підвищена проникність оксалату в результаті дефіциту кальцію в кишечнику, надмірне вживання жирної їжі (жирні кислоти зв'язують кальцій), недостатність вітамінів А, В, D й, особливо, вітаміну В₆ і магнію.

Гіпероксалурія. Це стан, коли за добу в людини із сечею екскретується понад 40 мг щавлевої кислоти. Як відомо, гіпероксалурія може бути первинна та вторинна. Первинна — це вроджені тубулопатії, вторинна зумовлена цілою низкою факторів, в основному харчовими чинниками. Гіпероксалурія в поєднанні з гіперкальціурією є основними факторами в утворенні оксалатного нефролітіазу.

Основи диференційної діагностики гіперкальціурії

Методи обстеження пацієнта з гіперкальціурією включають:

- біохімічне дослідження крові з визначенням рівнів креатиніну, сечовини, кальцію, сечової кислоти, фосфору, магнію, натрію, калію;
- біохімічне дослідження добової сечі з визначенням рівнів екскреції

кальцію, сечової кислоти, фосфору, оксалатів, цитрату, натрію, калію, креатиніну;

- визначення добового рівня рН сечі;
- посів сечі на флору та чутливість до антибіотиків;
- визначення мінерального (хімічного) складу зібраних кристалів сечі.

За показаннями проводяться визначення рівня паратгормону й активної форми вітаміну D в крові, а також спеціальні проби для диференційної діагностики гіперкальціурії (обстеження екскреції кальцію після проведення низькокальцієвих проб, навантаження кальцієм, тіазидна провокація).

• Низькокальцієва проба — протягом 3 днів пацієнт має дотримуватися дієти (виключити молоко, кефір, йогурт, сири, бринзу, молочнокислий сир, каву, какао, шоколад, бобові, сметану, горіхи, фісташки, гірчицю, вівсянку, томати, салат, шпинат). Після цього проводиться забір добової сечі для визначення транспорту солей. При показниках гіперкальціурії $<6,25$ та $6,30$ мл/добу діагностують абсорбційну гіперкальціурію II типу.

Для підтвердження абсорбційної гіперкальціурії нами запропоновано навантаження кальцієм: глюконат кальцію $0,5$ тричі на добу (добова доза складає 150 мг) протягом 3 днів. У разі зростання рівня гіперкальціурії понад $6,25$ мл/добу підтверджують абсорбційний тип гіперкальціурії.

• Тіазидна проба — у разі завищеного рівня паратгормону, гіперкальціурії та гіперурикемії (первинний гіперпаратиреоз) протягом 3 – 7 діб приймають тіазидні діуретики (гідрохлортіазид по 50 мг 2 р./добу) або хлорталідон по 50 мг 2 р./добу чи трихлортіазид 4 мг/добу. Далі визначається рівень кальцію в крові і сечі; при вираженій гіперкальціємії діагностується резорбтивна форма гіперкальціурії. Лікувальна тактика — резекція паразитоподібної залози; аналоги вітаміну D, кальциміметики.

Після проведення диференційної діагностики типів кальцій-оксалатної гіперкристалурії рекомендується обґрунтована терапія. Лікувально-профілактичні заходи при кальцій-оксалатній гіперкристалурії вимагають:

- зниження високої насиченості (розведення) сечі солями оксалату кальцію за рахунок водного режиму (2 – $2,5$ л рідини на добу) в комбінації з фітопрепаратом Канефрон® Н по 2 таблетки (або по 50 крапель) 3 р./добу;
- прийом вітаміну В₆ у дозі 40 мг/добу.

У випадках стійкої гіперкристалурії чи гіперкальціурії показане проведення диференційної діагностики типу гіперкристалурії з подальшим призначенням тіазидної терапії (трихлорметіазид у дозі 4 мг/добу) курсами по 3 – 6 міс. Крім того, Канефрон® Н здатний підвищувати рівень іонів Mg^{+} у сечі й зменшувати запальні процеси в сечових шляхах, покращувати уродинаміку.

У комплексі лікувальних заходів рекомендована дієтотерапія: безкальцієва або низькокальцієва дієта — при гіперкальціурії, дієта без обмеження кальцію — при гіпероксалурії. В окремих випадках стійкої оксалатурії рекомендуються препарати кальцію (рег ос) для зв'язування оксалату в кишечнику і зменшення його абсорбції.

Стійкі форми гіперкальціурії і гіпероксалурії потребують довготривалого застосування тіазидних діуретиків.

Ю.С. Винник, А.Г. Бережной, Ф.П. Капсаргин, ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, РФ

Послеоперационные осложнения у больных с мочекаменной болезнью*

Мочекаменная болезнь (МКБ) по распространенности занимает лидирующие позиции в структуре урологической патологии с частотой встречаемости 1-5% и наиболее часто диагностируется у лиц трудоспособного возраста. Среди урологических заболеваний МКБ составляет 40% [1-3].

Основным методом лечения уролитиаза является хирургический, располагающий на сегодняшний день множеством методик эндоскопической, открытой и дистанционной литотрипсии (ДЛТ) [4]. Несмотря на совершенствование хирургических пособий, все они сопровождаются осложнениями в раннем и позднем послеоперационном периодах с частотой 11-30% [5, 6]. Осложнения, связанные с фрагментацией камней, после проведения ДЛТ возникают с частотой до 13%. Осложнения геморрагического характера также зависят от способа оперативного лечения: при ДЛТ возможно формирование субкапсулярных и паранефральных гематом с частотой до 1% [7]; при открытых или мини-инвазивных операциях вероятно развитие гематурии и кровотечения. Гематурия рассматривается не как осложнение, а как специфический симптом после литотрипсии и литоэкстракции и возникает у 85% пациентов. Инфекционные осложнения послеоперационного периода представлены бактериурией, серозным или гнойным пиелонефритом и уросепсисом. Бактериурия встречается с частотой до 65%, пиелонефрит – до 40%, уросепсис – до 3% [8, 9].

Цель исследования – изучить частоту и структуру послеоперационных осложнений у больных с МКБ.

Материал и методы

В исследование вошли 1240 пациентов с МКБ, получавших лечение в урологическом отделении в период с 2015 по 2017 год. Диагноз был выставлен на основании клинко-инструментальных данных. Всем пациентам в зависимости от показаний было проведено оперативное лечение. Консервативная терапия назначена с учетом особенностей течения послеоперационного периода согласно клиническим рекомендациям. В раннем послеоперационном периоде оценивали развитие осложнений, связанных с фрагментацией камней, воспалительные и геморрагические осложнения.

Лабораторные исследования включали развернутый и биохимический анализ крови и общий анализ мочи. Исследовали следующие показатели системы гемостаза: количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген. Забор крови для определения вышеперечисленных показателей проводили перед операцией.

Полученные данные обработаны статистически. Характер распределения исследуемых величин оценивали на основании теста Шапиро – Уилка. Исследуемые величины не соответствовали нормальному

распределению. При характере распределения, отличном от нормального, описательная статистика представлена в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей. Для выявления достоверных различий в группах применяли методы непараметрической статистики – критерии Манна – Уитни. Использовали следующие условные сокращения и обозначения: р – различие с группой контроля; р* – различие с группой пациентов с неосложненным течением; rS – коэффициент корреляции по Спирмену; r_{rs} – значимость двусторонняя, считается достоверной при р≤0,01. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Осложнения, связанные с фрагментацией конкрементов, отметили в 92 (7,4%) случаях после проведения сеансов ДЛТ: в 62 (5,0%) случаях наблюдалось появление так называемой «каменной дорожки», в 30 случаях (2,41%) развилась клиника почечной колики. В 60% случаев возникшие осложнения были купированы консервативно, в 40% (36) – в качестве второго этапа выполнены уретероскопия, контактная литотрипсия и уретероскопия, литоэкстракция. В рамках исследования не удалось выявить такого осложнения, как рост резидуальных фрагментов.

В ходе исследования воспалительные осложнения были представлены бактериурией, серозным пиелонефритом, гнойным пиелонефритом и уросепсисом. Данные осложнения выявлены у 148 пациентов, что составило 11,93% от общего числа. Наиболее частым осложнением было развитие бактериурии при неинфицированных конкрементах, оно встречалось в 93 (7,5%) случаях. Признаки серозного пиелонефрита выявлены у 32 (2,58%) пациентов. Гнойный пиелонефрит диагностирован у 18 (1,45%) пациентов. Уросепсис развился у 5 (0,40%) пациентов: в 4 случаях это был уросепсис, продолжавшийся после выполненной нефрэктомии, в одном случае уросепсис возник в послеоперационном периоде после проведения перкутанной нефростомии у пациента с длительно текущим гидронефрозом и коралловидным камнем почки (таблица). При исследовании показателей гемостаза пациенты были разделены на три клинические группы: 1) с неосложненным течением; 2) с воспалительными осложнениями в раннем послеоперационном периоде; 3) с геморрагическими осложнениями. У пациентов с нормальным течением послеоперационного периода уровень тромбоцитов составлял 204,8 тыс. Ед/мкл (р=0,729), что

не отличалось от контрольных значений. Пациенты с развитием воспалительных осложнений также имели нормальный уровень тромбоцитов: 211,6 тыс. Ед/мкл (р=0,553, р*=0,822) и крайне слабую корреляцию уровня тромбоцитов с развитием воспалительных осложнений (rS= -0,099, r_{rs} = -0,125). Пациенты, у которых в послеоперационном периоде развилось кровотечение, имели уровень тромбоцитов значительно более низкий, чем в группе контроля и группе с неосложненным течением: 162,6 тыс. Ед/мкл (р<0,001, р*<0,001). Коэффициент корреляции составил: rS= -0,681 (р_{rs} <0,001, отрицательная связь средней силы).

АЧТВ у пациентов с неосложненным течением составило 36,9 с (р=0,522). У пациентов с воспалительными осложнениями в послеоперационном периоде этот показатель составлял 37,0 с (р=0,491, р*=0,729). Была выявлена слабая взаимосвязь между развитием воспаления и уровнем АЧТВ (rS=0,236; r_{rs} =0,079). Для пациентов с развившимся в послеоперационном периоде кровотечением было характерно увеличение АЧТВ до 41,4 с (р<0,001, р*<0,001). Существовала высокая положительная корреляция между уровнем АЧТВ при поступлении и развитием кровотечения в послеоперационном периоде (rS=0,781; r_{rs} <0,001).

ПВ в группе пациентов без осложнений было равно 14,3 с (р=0,613), что соответствует нормальному значению. В группе с воспалительными осложнениями этот показатель также соответствовал нормальным значениям и был равен 13,6 с (р=0,680, р*=0,699). Была отмечена очень слабая положительная корреляция с развитием воспалительных осложнений (rS=0,071; r_{rs} =0,032). У пациентов, у которых в дальнейшем развилось кровотечение, ПВ было несколько удлинненным и составляло 16,3 с (р=0,166, р*=0,395). Выявлена положительная корреляция средней силы между ПВ и развитием кровотечения в послеоперационном периоде (rS=0,523; r_{rs} <0,001).

В группе с неосложненным течением послеоперационного периода ТВ равнялось 14,6 с (р=0,481), что соответствовало среднему значению нормы. В группе пациентов с развитием воспалительных осложнений ТВ было равно 15,0 с (р=0,808, р*=0,723). Коэффициент корреляции с развитием воспалительных осложнений был очень слабым (rS=0,071; r_{rs} =0,032). В группе пациентов, у которых в послеоперационном периоде развилось кровотечение, ТВ было несколько увеличено и составляло 18,7 с (р<0,001, р*<0,001). Выявлена высокая положительная корреляция между ТВ и развитием кровотечения в послеоперационном периоде (rS=0,820; r_{rs} <0,001).

МНО является интегральным показателем свертывающей системы крови. У пациентов с нормальным течением послеоперационного периода этот показатель не отличался от значений нормы и составлял 1,15 (р=0,392). У пациентов с развитием воспаления в послеоперационном периоде МНО составляло 1,10 (р=0,562, р*=0,601), коэффициент корреляции между уровнем МНО и развитием воспаления – rS=0,220

(р_{rs} =0,003). В группе пациентов с кровотечением МНО составляло 1,80 (р<0,001, р*<0,001), что превышало значения в других группах; кроме того, была выявлена сильная положительная корреляционная связь уровня МНО с кровотечением в послеоперационном периоде (rS=0,740; r_{rs} <0,001).

Уровень фибриногена при отсутствии осложнений составлял 3,5 г/л (р=0,788) и соответствовал нормальным значениям. В группе пациентов с воспалительными осложнениями в послеоперационном периоде этот показатель был равен 3,8 г/л (р=0,473, р*=0,641), что соответствовало показателям в других группах. Значимых корреляционных связей с воспалением не выявлено (rS=0,120; r_{rs} =0,017). В группе пациентов с кровотечением уровень фибриногена был снижен и составлял 1,9 г/л (р<0,001, р*<0,001). Кроме того, была выявлена высокая отрицательная корреляция с развитием кровотечения (rS= -0,840; r_{rs} <0,001).

В заключение следует отметить, что состояние системы гемостаза значительно влияет на течение послеоперационного периода у пациентов с МКБ. В первую очередь это касается риска развития кровотечения в послеоперационном периоде. Незначительное снижение уровня тромбоцитов и увеличение АЧТВ, ТВ, МНО и фибриногена, выявленное на этапе поступления пациента в стационар, увеличивает риск кровотечения.

Таким образом, выбор оперативного лечения определяет характер возможного осложнения в послеоперационном периоде. Осложнения, связанные с фрагментацией камней, характерны для проведения ДЛТ. Воспалительные осложнения наиболее часто представлены бактериурией и серозным пиелонефритом. Фактором риска развития геморрагических осложнений является гипокоагуляционный синдром, диагностируемый при предоперационном обследовании. Сохраняющаяся высокая частота послеоперационных осложнений определяет необходимость поиска диагностически значимых факторов риска.

Литература

1. Журинова М.С., Даутова М.Б. Мочекаменная болезнь // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6. – С. 977.
2. Григорьев Н.А., Семенякин И.В., Малхасян В.А. и др. Мочекаменная болезнь // Урология. – 2016. – № 2. – С. 37-69.
3. Fisang C., Anding R., Müller S.C. et al. Urolithiasis – an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge // Dtsch Arztebl Int. 2015. – Vol. 112(6). – P. 83-91.
4. Белай С.И., Довбыш М.А., Белай И.М. Мочекаменная болезнь: актуальность вопроса и перспективы его развития // Вестник Витебского гос. мед. ун-та. – 2016. – № 5. – Т. 15. – С. 19-26.
5. Демин Н.В. Мочекаменная болезнь: основные принципы лечения // РМЖ. – 2008. – № 5. – Т. 16. – С. 353-356.
6. Bartges J.W., Callens A.J. Urolithiasis // Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2015. – Vol. 45(4). P. 747-768.
7. Глыбочко П.В., Николенко В.Н., Основин О.В. и др. Влияние соматотипа больных мочекаменной болезнью на структуру и выраженность осложнений дистанционной литотрипсии // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2007. – № 3. С. 83-87.
8. Ельский В.Н., Гузенко В.Н., Кривобок А.Г. и др. Прогнозирование тяжести инфекционных осложнений у больных мочекаменной болезнью // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2009. – № 2. – Т. 10. – С. 194-197.
9. Россоловский А.Н., Березинцев О.Л., Блюмберг Б.И. Мочекаменная болезнь: эволюция представлений (обзор) // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – № 1. – Т. 4. – С. 84-86.

* РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 12. – С. 44-47. Печатается с сокращениями.

Оцінка ризику розвитку ранніх післяопераційних ускладнень трансуретральної резекції простати у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози



С.П. Пасечніков

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – найпоширеніше урологічне захворювання чоловіків похилого віку. Визнано, що трансуретральна резекція простати (ТУРП) є ефективним малоінвазивним методом лікування. Однак, маючи високу клінічну ефективність, ТУРП несе ризик певних ускладнень.

Результатами дослідження щодо оцінки ризику розвитку ранніх післяопераційних ускладнень ТУРП у хворих на ДГПЗ із нами поділився завідувач кафедрою урології НМУ ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України», доктор медичних наук, професор Сергій Петрович Пасечніков.

Сергію Петровичу, чим була зумовлена необхідність проведення дослідження з оцінювання ризику розвитку післяопераційних ускладнень у хворих на ДГПЗ?

— Глобальне постаріння населення, у тому числі чоловіків, відома залежність розвитку ДГПЗ від віку диктують необхідність підвищеної уваги до цієї категорії хворих.

Нині арсенал лікування хворих на ДГПЗ включає як хірургічне втручання, так і консервативну терапію. Кожен із існуючих видів медичної допомоги знаходить своє місце в практичній урології, має свої як переваги, так і недоліки, у тому числі й у вигляді ускладнень.

Саме тому на сучасному етапі широких можливостей особливо вагомими, в плані збереження здоров'я та якості життя, постають питання вивчення результатів лікування, з тим щоб володіти обґрунтованими показаннями до вибору адекватної персоналізованої тактики ведення хворих на ДГПЗ – зокрема, визначення безпечних меж медикаментозного лікування та встановлення своєчасних термінів оперативного лікування. Оскільки ТУРП до останнього часу залишається «золотим стандартом» лікування цієї хвороби.

Розкажіть, будь ласка, про результати Ваших досліджень щодо використання трансуретральної резекції простати для лікування хворих на ДГПЗ...

— ТУРП доступна та прогресивна технологія, яка достатньо широко використовується. На сьогодні виконують біполярний та монополярний варіанти операції.

Я хочу сфокусуватися на питанні, до якого завжди прикута увага фахівців – на розвитку ранніх післяопераційних ускладнень ТУРП у хворих на ДГПЗ. На базі урологічних відділень Олександрівської клінічної лікарні м. Києва ми провели дослідження за участю 266 хворих на ДГПЗ, яким була виконана ТУРП. Діагнози були верифіковані на основі обстеження згідно з чинними стандартами.

Нами було встановлено, що післяопераційні ускладнення ТУРП мали 64,7%

хворих на ДГПЗ, із них 48,2% – одне ускладнення, 29,0% – два, 16,9% – три і 5,5% – чотири-п'ять. За класифікацією Clavien-Dindo, 91,3% виявлених ускладнень були I ступеня тяжкості, 1,2% – II ступеня та 7,5% III ступеня.

У чому полягає особливість цього дослідження?

— Особливість роботи полягає в тому, що ми дослідили взаємозв'язок між розвитком ранніх післяопераційних ускладнень та наступними чинниками:

- вид госпіталізації (ургентна, планова);
- об'єм передміхурової залози (ОПЗ) (≤ 80 см³ та > 80 см³), ступінь інтравезикальної протрузії простати (ІПП), показники уродинаміки;
- анамнез, а саме вік хворого, тривалість захворювання і медикаментозної терапії до моменту оперативного втручання та наявність супутньої патології.

Отже, як впливає вид госпіталізації на розвиток ранніх післяопераційних ускладнень?

— Ми з'ясували, що при плановій госпіталізації більше половини хворих (55,2%) не мали ускладнень, тоді як при ургентній цей показник дорівнював лише 17,7% ($p < 0,001$). Крім того, при плановій госпіталізації практично удвічі менше було хворих із ускладненнями I ступеня (41,6% проти 74,5% при ургентній; $p < 0,001$) та III ступеня (3,2% проти 6,4%). Додамо до цього, що ускладнень II ступеня при плановій госпіталізації не було взагалі.

Узагальнюючи, можна сказати, що при ургентній допомозі перелік ускладнень не тільки більший, а й, що важливіше, ступінь їх тяжкості був вагомим, ніж при плановій госпіталізації. В усіх випадках кращі результати відмічено у хворих із ОПЗ не більше 80 см³. Ускладнення серед них переважно представлені імперативними позивами (85,7 і 73,3% при ургентній та плановій госпіталізації відповідно). Більшість із загальної кількості ускладнень за характером не залежать від виду ТУРП, а зумовлені вихідними об'єктивними даними: ургентною госпіталізацією із ОПЗ > 80 см³, достовірно тривалішим прийомом α -адреноблокаторів, більшим показником ІПП і, навпаки, меншою кількістю супутніх хвороб.

Тобто переваги планової госпіталізації щодо виникнення ранніх післяопераційних ускладнень очевидні?

— Так, і це вказує на необхідність застосування заходів для раннього

виявлення та своєчасного адекватного лікування зазначеної категорії хворих.

Сергію Петровичу, а чи встановлено зв'язок між тривалістю захворювання, тривалістю попередньої консервативної терапії ДГПЗ та частотою ускладнень?

— Оскільки в ході виконання роботи вивчався взаємозв'язок між тривалістю монотерапії α -адреноблокаторами та результатами оперативного лікування, окремо було досліджено групу хворих, які в анамнезі відзначали принаймні один випадок гострої затримки сечі, із тим щоб виявити або спростувати тезу прямої залежності між медикаментозною терапією, несприятливим перебігом захворювання та частотою і характером післяопераційних ускладнень.

Простежено, що усі хворі цієї категорії понад 5 років отримували α -адреноблокатори, й лише у кожного третього не було ускладнень у післяопераційному періоді – 26 із 74 (35,1%), більше половини з яких (57,7%) були госпіталізовані планово. Хворі з ускладненнями виділяються за тривалішим часом захворювання (8,5 та 11,0 року проти 8,0 та 7,7 року без ускладнень при плановій та ургентній госпіталізації відповідно), тривалішим прийомом препаратів (5,6 та 6,1 року відповідно, проти 5,1 та 5,0 року відповідно), більшими значеннями показника ІПП (2,2 см та 2,4 см відповідно проти 2,0 см та 1,8 см відповідно) та не завжди достовірно більшим ОПЗ (96,2 см³ та 84,9 см³ відповідно проти 76,0 см³ та 81,0 см³). За віковим показником хворі були співставні. Операція була тривалішою за часом серед тих, хто мав ускладнення (56,3 хв та 63,4 хв у разі планової та ургентної ТУРП проти 53,0 хв та 54,0 хв серед неускладнених випадків відповідно; $p > 0,05$).

Крім того, достовірно відрізнялися терміни вилучення катетера після ТУРП (8,0 та 7,6 доби проти 6,3 та 6,2 доби, $p < 0,05$, у хворих із ускладненнями та без них при плановій та ургентній госпіталізації відповідно). Що стосується частоти та характеру ускладнень, то 30,4% мали одне ускладнення, 47,8% – два, 13,0% – три та 8,7% – чотири. Незалежно від виду госпіталізації, 61,8-66,7% припадало на симптоми накопичення. За тяжкістю частіше спостерігались ускладнення II та III ступенів – по 13,0%. Крім того, у 21,7% випадків ускладнення носили інфекційно-запальний характер, що впливало на тривалість госпіталізації.

В цілому встановлено, що хворі на ДГПЗ віком 75 років і старші, які госпіталізуються із повторною гострою затримкою сечі та тривалістю симптомів нижніх сечовивідних шляхів і монотерапії α -адреноблокаторами більше 3 років, мають підвищений ризик виникнення післяопераційних ускладнень ТУРП.

Підсумовуючи вищесказане, які Ви вбачаєте подальші напрямки для покращення якості надання спеціалізованої допомоги хворим на ДГПЗ?

— Передусім це обґрунтування строків безпечного консервативного лікування, що набуло безконтрольного поширення. Виникнення епізоду гострої затримки сечі, а тим паче повторного, є абсолютним показанням до проведення хірургічного лікування хворому із ДГПЗ. У практичній діяльності лікарів дуже часто виникає ситуація, коли проведення катетеризації під час гострої затримки сечі з одночасним призначенням упродовж 3 днів α -адреноблокаторів і подальшим відновленням самостійного сечовипускання призводить до того, що хворий відмовляється від хірургічного лікування.

На жаль, прийом α -адреноблокаторів, які є першою лінією медикаментозного лікування ДГПЗ, в повній мірі не запобігає ризику розвитку гострої затримки сечі або необхідності хірургічного лікування й не супроводжується зменшенням об'єму простати. Безумовно, є випадки, коли загальний стан пацієнта та/або наявність коморбідної патології на момент виникнення гострої ситуації не дозволяють провести операцію, і тоді її слід відкласти до покращення або стабілізації стану. Проте відтермінування оперативного втручання призводить до значного підвищення ризику розвитку ускладнень при його виконанні в ургентному порядку. Беззаперечними ознаками прогресування ДГПЗ вважаються об'єм простати більше 30 см³ та рівень простат-специфічного антигену більше 1,5 нг/мл. Довгострокова монотерапія α -блокаторами не може проводитись таким хворим на ДГПЗ. Вони потребують призначення комбінованої терапії з включенням блокаторів 5- α -редуктази та невідмінного диспансерного нагляду уролога.

Таким чином, ключовою умовою попередження ризику післяопераційних ускладнень є своєчасність звернення хворих до фахівців та дотримання наданих їм рекомендацій. Останні мають стосуватися як вибору адекватного вихідного стану пацієнта методу лікування, так і визначення своєчасного терміну й варіанта хірургічного втручання, що залишається дотепер найефективнішим методом.

Підготувала Марина Астахова

ЗМІСТ

УРОЛОГІЯ

Патогенез, діагностика та лікування кристалурій

В.В. Черненко 2-5

**Оцінка ризику розвитку ранніх післяопераційних ускладнень
трансуретральної резекції простати у хворих на доброякісну
гіперплазію передміхурової залози**

С.П. Пасечніков 6

**Місце нестероїдних протизапальних препаратів у лікуванні
хронічного простатиту та синдрому
хронічного тазового болю.....**

8-9

Гострий цистит: вибір оптимального препарату для лікування.....

13

Сучасні аспекти лікування інфекцій сечових шляхів

С.П. Пасечніков, Я.М. Клименко..... 16-18

**Лечение ненейрогенных симптомов нарушенного мочеиспускания
у мужчин, включая доброкачественную простатическую обструкцию.
Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологии**

S. Gravas, T. Bach, M. Drake, M. Gacci24-27

ОНКОУРОЛОГІЯ

**Современное представление о скрининге рака предстательной
железы: организация медицинской помощи в условиях
амбулаторного звена**

С.В. Попов, И.Н. Орлов, Л.А. Карасаева, А.М. Гулько, А.И. Матич 11-12

Пазопаніб при нирково-клітинній карциномі пізніх стадій

Дж.Е. Фрамpton 14

АНДРОЛОГІЯ

**Современные алгоритмы диагностики и лечения
возрастного андрогенодефицита**

Ю.А. Редькин 19, 22-23

**Значення варикоцеле серед причин порушень дітородної здатності
у чоловіків із безпліддям у шлюбі**

М.В. Поворознюк 20-21

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Історичні аспекти вивчення проблеми нетримання сечі у жінок

В.І. Горовий 29-35

ЦИСТО-АУРИН®

екстракт ЗОЛОТАРНИКА 300 мг

Натуральна АЛЬТЕРНАТИВА

в лікуванні інфекцій сечової системи

ГОСТРИЙ ЦИСТИТ

ПОКРАЩУЄ стан протягом перших днів лікування!

ЗМЕНШУЄ - частоту рецидивів - рівень бактеріурії

ОЧИЩУЄ сечу від епітелію та лейкоцитів

ХРОНІЧНИЙ ЦИСТИТ

САНАЦІЯ сечових шляхів

ПІЕЛОНЕФРИТ

1 таб. 4 р/добу

5 днів при гострому циститі **або** **8 тиж.** і довше при піелонефриті та хронічних станах

- БІЛЬ тамує
- СПАЗМ знімає
- ЗАПАЛЕННЯ усуває
- АНТИБАКТЕРІАЛЬНУ дію чинить E. coli, St. faecalis, Staph. aureus та ін.

esparma
esparma.com.ua

АНОНС

Национальная академия медицинских наук Украины
Государственное учреждение «Институт урологии НАМН Украины»
Ассоциация урологов Украины
Ассоциация сексологов и андрологов Украины
Национальная медицинская академия последипломного образования
им. П.Л. Шупика МЗ Украины

Конгресс Ассоциации урологов Украины

13-15 июня, г. Киев

Место проведения:
Торгово-промышленная палата Украины (Львовская площадь)

Ассоциация урологов Украины приглашает специалистов и всех желающих принять участие в работе Конгресса Ассоциации урологов Украины, который традиционно пройдет в Торгово-промышленной палате Украины и на базе Института урологии НАМН Украины (ул. В. Винниченко, 9а).

Председатель оргкомитета: профессор С.А. Возианов.

Контакты:
Л.Н. Старцева – ученый секретарь Института урологии НАМН Украины.
О.В. Шуляк – главный секретарь Ассоциации урологов Украины.

Веб-сайт: www.inurol.kiev.ua.

Тел.: (044) 486-66-60.

e-mail: amnurol@ukr.net.

Здоров'я України

7

Місце нестероїдних протизапальних препаратів у лікуванні хронічного простатиту та синдрому хронічного тазового болю

Хронічний простатит (ХП) на сучасному етапі є одним із найбільш розповсюджених захворювань сечостатевої системи у чоловіків. За даними різних авторів, частота ХП у чоловічій популяції становить від 3 до 35% (Горпинченко І.І., Мигов В.Г. та ін., 2013). Серед чоловіків до 50 років ХП є найбільш поширеним урологічним захворюванням, а притаманні йому симптоми є частою причиною звернення за урологічною допомогою.

Хоча б один раз у житті 35-50% чоловіків повідомляли про наявність симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ), характерних для простатиту. У 8-11% європейців і 3-16% американців простатит є рецидивуючим захворюванням (Smith C.P., 2016; Polackwich A.S. et al., 2016). Сучасна класифікація простатиту була розроблена у США Національним інститутом здоров'я (National Institutes of Health, NIH) і Національним інститутом діабету, травлення і хвороб нирок (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK) у 1995 році (NIDDK Workshop Committee, 1995). Відповідно до неї виділяють 4 категорії простатиту: гострий бактеріальний, бактеріальний ХП, хронічний абактеріальний (ХАП)/синдром хронічного тазового болю (СХТБ) і безсимптомний. Кожна з цих категорій має різний профіль СНСШ. У таблиці представлені адаптовані (Rees J. et al., 2015; Grabe M. et al., 2015; Krieger J.N. et al., 2008; Nickel J.C., 2011) категорії простатиту на основі класифікації NIH, NIDDK.

Етіологія та патогенез ХАП/СХТБ: сучасні уявлення

Етіологія ХАП/СХТБ залишається остаточно нез'ясованою [2]. На сьогоднішній день багато зарубіжних дослідників доходять висновку про багатофакторність етіопатогенезу ХП II і III категорій (Wagenlehner F.M., 2009; Тюзиков И.А. и др., 2012). Як найбільш імовірні причини ХАП/СХТБ розглядаються наступні фактори:

- інфекційний (наявність патологічного мікроорганізму, який із тих чи інших причин не може бути виділений стандартними культуральними методами);
- детрузорно-сфінктерна дисфункція (зокрема, уретро-простатичний рефлюкс сечі внаслідок неадекватного розслаблення шийки сечового міхура під час процесу сечовипускання з наступним розвитком асептичного запалення), або дисфункціональне сечовипускання;
- імунологічний дисбаланс (підвищення рівня прозапальних і зниження кількості протизапальних цитокінів як свідчення аутоімунного процесу);

- інтерстиційний цистит;
- різні неврологічні порушення, в тому числі патологія пудендального нерва.

Згідно з висновками науковців (Мазо Е.Б., 2004; Davis S.N. et al., 2011), у патогенезі ХАП/СХТБ важлива роль належить неврологічним порушенням тонусу м'язів тазового дна, патологічним змінам кровотоку в них, що в результаті призводить до спастичного скорочення м'язів, м'язового напруження і формування міофасциального синдрому, який супроводжується постійною больовою імпульсацією і дизурією.

Відсутність єдиного, переконливого з позицій доказової медицини, етіологічного фактора ХАП/СХТБ зумовлює мультидисциплінарний характер цієї нозології з різноманітними патогенетичними механізмами і можливостями їх корекції [2, 3]. Публікації останніх років дозволяють зробити висновок про те, що важливу роль у механізмі розвитку запалення при ХАП/СХТБ відіграють місцеві запальні і нейрогенні фактори (Коган М.И., 2011). Ряд авторів вважають головною причиною розвитку ХАП/СХТБ порушення локальної гемодинаміки в передміхуровій залозі (як артеріального, так і венозного генезу), що призводить до активації запального процесу та його хронізації незалежно від наявності патогенної та умовно-патогенної мікрофлори в діагностично значущих концентраціях [4].

Діагностика хронічного простатиту

Діагностичне обстеження пацієнтів із підозрою на простатит має проводитися відповідно до алгоритму, рекомендованого Європейською асоціацією урологів (ЕАУ). Клінічне обстеження включає оцінку стану пацієнта із застосуванням опитувальника, наприклад «Індекс симптомів хронічного простатиту» (NIH-CPSI), який дозволяє з'ясувати характеристики болю (локалізацію, інтенсивність, частоту і тривалість), СНСШ (обструктивні та симптоми подразнення), наявність інших проявів (підвищення температури, інші больові синдроми) та вплив цих симптомів на життєдіяльність і якість життя (ЕАУ, 2016).

Лабораторні дослідження при підозрі на простатит включають наступне:

- загальний аналіз і посів сечі;
- виключення інфекцій, що передаються статевим шляхом (*C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis* та ін.);
- урофлоуметрію і визначення залишкової сечі;
- 4-склянкову пробу (за Е.М. Meares та Т.А. Stamey) (рисунк);
- мікроскопію секрету простати або першої порції сечі, отриманої після масажу простати;
- культуральні дослідження секрету передміхурової залози, сечі, отриманої після масажу простати, й/або сперми.

Висіянний бактеріальний штам вважається збудником захворювання, якщо концентрація колонієутворюючих одиниць у секреті простати або у сечі, отриманій після масажу залози, перевищує концентрацію в середній або першій порції сечі в 10 і більше разів (Anothaisintawee T. et al., 2011).

Хоча проведення ультразвукового дослідження не входить до переліку обов'язкових діагностичних заходів, рекомендованих ЕАУ, на думку багатьох авторів, його слід проводити з наступних причин [1, 5, 6]:

- отримання інформації про наявність фіброзу і кальцифікатів простати, що важливо враховувати при лікуванні;

Таблиця. Категорії простатиту із зазначенням поширеності, етіологічних факторів і клінічних симптомів [1]			
Категорія	Поширеність (%)	Етіологічний фактор	Симптоми
I. Гострий бактеріальний простатит	1-5	• <i>E. coli</i> • <i>Klebsiella spp.</i> • <i>Proteus mirabilis</i> • <i>Enterococcus faecalis</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Часте сечовипускання, відчуття печіння в нижній ділянці живота. Утруднене й болісне сечовипускання. Лихоманка і погіршення загального самопочуття. Болючість при пальпації низу живота. Виражена болючість передміхурової залози при пальпації. Велика кількість лейкоцитів, слизу і бактерій у сечі.
II. Хронічний бактеріальний простатит	5-10	• <i>E. coli</i> • <i>Klebsiella spp.</i> • <i>Proteus mirabilis</i> • <i>Enterococcus faecalis</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Staphylococcus</i> • <i>Streptococcus</i> • <i>C. trachomatis</i> • <i>U. urealyticum</i> • <i>M. hominis</i>	Клінічні ознаки ті ж самі, що й для категорії I, але менш виражені, без системних проявів, піурії, а також: • біль у промежині, яєчках, над лобком; • гематоспермія; • збільшення кількості лейкоцитів у спермі, секреті передміхурової залози й сечі після масажу залози.
III. Хронічний абактеріальний простатит (ХАП): IIIА. Хронічний запальний небактеріальний простатит IIIB. Незапальний простатит/синдром хронічного тазового болю	40-65 20-40	Невідомо	IIIА. Клінічні ознаки ті ж самі, що й для категорій I та II, в тому числі ознаки запалення в передміхуровій залозі, але без діагностованої присутності мікроорганізмів у секреті, бактеріоспермії та бактеріурії. IIIB. Клінічні ознаки ті ж самі, що й для категорій I, II і IIIА, але без діагностованої бактеріоспермії, бактеріурії і збільшення концентрації лейкоцитів у секреті передміхурової залози, спермі та сечі.
IV. Безсимптомний запальний простатит	Невідомо	Невідомо	Збільшення концентрації лейкоцитів у секреті простати, спермі й/або сечі або гістологічно діагностоване запалення в передміхуровій залозі без клінічних проявів.

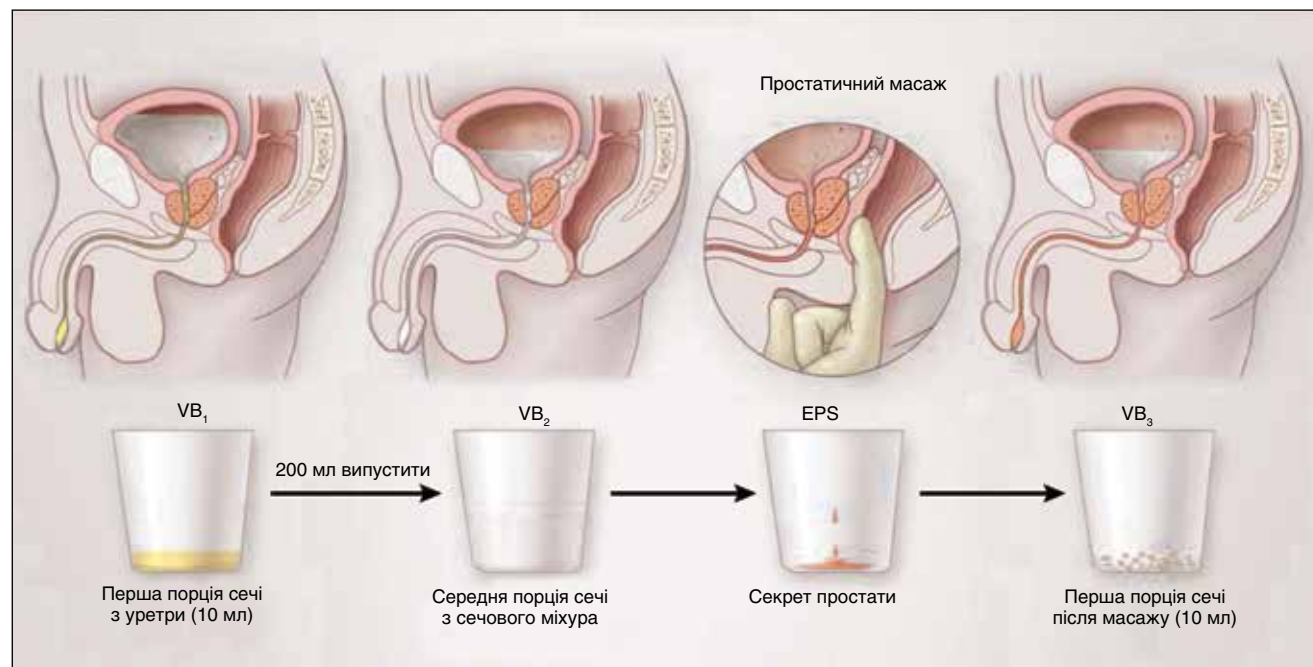


Рис. Схема виконання 4-склянкової проби

- виявлення порушень дренажної функції сім'яних пухирців, що часто пов'язано з больовою симптоматикою;
- встановлення порушень кровообігу в залозі та малому тазі, що відіграє суттєву роль у патогенезі ХП/СХТБ;
- виявлення осередків, підозрілих відносно малігнізації.

Терапія хронічного простатиту

Лікування з доведеною ефективністю розроблено для хворих із ХП II категорії, тобто викликаного певним інфекційним агентом. У цьому випадку призначається антибіотикотерапія (ЄАУ, 2016). Лікування простатиту III категорії/СХТБ також починають із курсу антибіотиків тривалістю 2-4 тижні [1]. Майже в половині випадків це призводить до зниження кількості лейкоцитів у секреті простати та спермі, що свідчить про те, що нібито абактеріальний ХП насправді викликаний мікроорганізмами, які не виявляються при стандартному посіві. Відповідно до результатів крупномасштабних багатоцентрових досліджень такими патогенами є *C. trachomatis*, *M. species* і *U. urealyticum* (Choi Y.S. et al., 2013; Chen X. et al., 2016).

Згідно з рекомендаціями ЄАУ перший курс застосування антибактеріальної терапії (хінолони або тетрациклін) призначають для нелікованих пацієнтів із тривалістю больового синдрому <1 року як мінімум упродовж 6 тижнів. Цій групі чоловіків також рекомендують α_1 -адреноблокатори, пентосан полісульфат та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Ефективність останніх у даній категорії хворих була доведена в дослідженнях J.C. Nickel et al. (2006), W.P. Zhao et al. (2009). Автори встановили, що ефективність протизапальних препаратів у хворих на ХП/СХТБ виявилася на 80% вищою порівняно з плацебо. НПЗЗ інгібують біосинтез простагландинів внаслідок блокади ключового фермента — циклооксигенази (ЦОГ) і, відповідно, пригнічують синтез простагландину, тромбоксану та простагландинів. При їх застосуванні спостерігається зменшення проникності капілярів, покращення мікроциркуляції, а також пригнічення міграції лейкоцитів в уражені ділянки тканин, підвищення стабільності лізосомальних клітинних мембран. Саме тому НПЗЗ, окрім анальгетичного ефекту, характеризуються широким спектром дії — вираженим протизапальним, антиагрегантним, капіляротекторним ефектами тощо (Picot D. et al., 1994).

Загальноновизнаним еталоном при вивченні терапевтичного потенціалу та безпеки як нових, так і традиційних НПЗЗ вважається диклофенак — неселективний представник даної групи лікарських засобів, що є похідним фенілоцтової кислоти [7]. Більшість позитивних ефектів НПЗЗ (зменшення запалення, болю, лихоманки) пов'язують з інгібуванням ЦОГ-2, а розвиток побічних реакцій — із гальмуванням синтезу ЦОГ-1. Диклофенак натрію пригнічує обидва ізоферменти ЦОГ, але більшою мірою ЦОГ-2. Інгібування ЦОГ-1 у диклофенаку виражене менше порівняно з ібупрофеном і напроксеном, у зв'язку з чим диклофенак рідше викликає ураження травного тракту. Водночас інгібування ЦОГ-1 (хоча й менш виражене, ніж у інших неселективних НПЗЗ) може пояснювати більшу ефективність

диклофенаку порівняно з селективними інгібіторами ЦОГ-2 (мелоксикам, целекоксиб) у ситуації, коли в патогенезі захворювання бере участь і ЦОГ-1. Такий збалансований ефект диклофенаку забезпечує високу терапевтичну активність при хорошій переносимості лікування.

Іншим механізмом дії диклофенаку є блокада продукції прозапальних факторів (зниження продуктів розпаду арахідонової кислоти, зменшення рівня вільних радикалів і концентрації інтерлейкіну-6, підвищення вмісту інтерлейкіну-10) із феноменом стримування міграції лейкоцитів у вогнище запалення.

Диклофенак характеризується комплексним впливом на різні механізми сприйняття больових відчуттів внаслідок як центрального, так і периферичного антиноцицептивного ефекту, що проявляється ефективним зменшенням больового синдрому. На сьогодні препарати НПЗЗ, у тому числі й диклофенак натрію, випускаються у різних лікарських формах (капсули, ін'єкції, супозиторії), що дозволяє широко їх застосовувати відповідно до потреб і наявності у пацієнтів супутніх захворювань. Застосування НПЗЗ у вигляді супозиторіїв має певні переваги, оскільки діюча речовина препарату абсорбується у нижній частині прямої кишки й через нижні гемороїдальні вени потрапляє в кровотік, минаючи печінку (Горячев Д.В., 2003). Цей спосіб введення забезпечує надходження в організм діючої речовини у повному обсязі незалежно від прийому їжі та супутньої медикаментозної терапії (наприклад, антацидами). До того ж, згідно з висновками авторів, які вивчали біодоступність та швидкість надходження діючих речовин у кров, час досягнення максимальної концентрації препарату при використанні ректальних супозиторіїв менший порівняно з пероральним прийомом. Так, для супозиторіїв із диклофенаком натрію відмічено швидше досягнення максимальної концентрації лікарської речовини у крові з рівнем біодоступності 126% порівняно з кишковорозчинними таблетками (Гребенева Л.С., 1997).

Слід зазначити, що апробація диклофенаку була проведена практично в усіх областях клінічного застосування НПЗЗ [8], у тому числі й у урологічній практиці. В.Н. Ткачук та співавт. досліджували ефективність і безпеку диклофенаку в дозі 100 мг/добу при лікуванні 39 хворих на ХАП із вираженим больовим синдромом. Даний препарат призначали на 15-20 днів у режимі монотерапії. Після лікування відзначено суттєве зниження вираженості больового синдрому, а у 23 хворих (58,9%) — зникнення болю до закінчення курсу лікування.

Середній сумарний бал вираженості болю (за шкалою NIN у модифікації О.Б. Лорана й А.С. Сегала) до лікування становив $13,05 \pm 0,27$, а після — $2,94 \pm 0,04$. Відзначено також істотне підвищення якості життя — з $10,96 \pm 0,09$ перед терапією до $2,15 \pm 0,03$ після лікування. У хворих після лікування також спостерігали поліпшення васкуляризації передміхурової залози. Небажані ефекти такої терапії були незначущими [9].

Аналогічні результати були отримані при лікуванні диклофенаком натрію (препарат Диклоберл®) хворих на хронічний неспецифічний простатит (Горпинченко І.І., Гурженко Ю.М., 2009) [10]. Ефективність диклофенаку натрію також була доведена у хворих із СХТБ у складі

комплексної терапії [11]. Автори дійшли висновку, що, враховуючи протизапальний і анальгетичний ефект диклофенаку, зумовлений його впливом на різні рівні й ланки патогенезу больового синдрому як на центральному, так і на периферичному рівні, цей препарат доцільно застосовувати у лікуванні хворих на ХАП/СХТБ як у вигляді монотерапії, так і у складі комбінованої терапії [10, 11].

З огляду на результати попередніх досліджень у 2017 році на базі відділення сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України» вивчали ефективність комбінації методу екстракорпоральної ударно-хвильової терапії (ЕУХТ) та НПЗЗ у корекції болю при ХП/СХТБ у пацієнтів із ХП категорії IIIB [12]. ЕУХТ була проведена 57 чоловікам (середній вік — $38,2 \pm 2,1$ року) із симптомами СХТБ на фоні хронічного калькульозного простатиту. Всі пацієнти були розподілені на три групи. У I групі (n=27) пацієнти отримували супозиторії Диклоберл® 100 мг 1 раз на день протягом 20 днів. У II групі (n=19) — супозиторії Диклоберл® 100 мг 1 раз на день протягом 20 днів і Німесил® 100 мг всередину вранці після їжі протягом 5 днів. У III групі (n=11) — токоферолу ацетат 400 мг 1 раз на день протягом 30 днів всередину після їжі. Тривалість захворювання становила від 8 міс до 5,2 року. Було встановлено, що застосування диклофенаку натрію в супозиторіях у пацієнтів із ХП/СХТБ при проведенні ЕУХТ сприяло достовірному зниженню болю за шкалою NIN-CPSI у 30-денний термін лікування на $48,4 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$) і супроводжувалося високою комплаєнтністю (за даними пацієнта — 77,7%, за даними лікаря — 81,4%). Також було встановлено, що застосування комбінації супозиторіїв Диклоберл® із пероральним прийомом німесулідів сприяло зниженню показників NIN-CPSI на $55,7 \pm 2,1\%$ від вихідного, а комплаєнтність становила, за даними пацієнта, 84,1%, за даними лікаря — 89,3% ($p < 0,05$).

Отже, проведення екстракорпоральної ударно-хвильової терапії у пацієнтів із калькульозним простатитом і синдромом хронічного тазового болю є ефективним способом купірування больового синдрому, а НПЗЗ (Диклоберл® і Німесил®) достовірно покращують результати лікування.

На сьогодні питання етіології, патогенезу та терапії хворих на ХАП/СХТБ залишаються остаточно не з'ясованими й потребують проведення подальших досліджень. При цьому ефективність препаратів НПЗЗ у складі комплексної терапії цієї патології доведена багатьма дослідниками упродовж тривалого часу. Виражений протизапальний та анальгетичний ефекти, швидке усунення больового синдрому, висока безпека, різноманітні форми випуску та високий комплаєнс визначають доцільність використання диклофенаку натрію (препарат Диклоберл®) у хворих на ХАП/СХТБ.

Література

1. Божедомов В.А. Современные возможности лечения хронического простатита // Андрология и генитальная хирургия. — 2016. — Т. 17. — С. 10-22.
2. Долгов А.Б., Попков В.М., Чураков А.А. Хронический абактериальный простатит/синдром хронической тазовой боли: современный взгляд на аспекты патогенеза // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 4.
3. Белоусов И.И. Диагностика и лечение невоспалительной формы хронического абактериального простатита: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2014. — 47 с.
4. Kaplan S.L., Volpe M., Te A.A. Prospective 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis // J. Urol (Baltimore). — 2004. — Vol. 171. — P. 284-288.
5. Божедомов В.А., Семенов А.В., Пацановская Г.М. и др. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-анамнестические и микробиологические аспекты // Урология. — 2015; (1):70-8.
6. Lotti F., Corona G., Mondaini N. et al. Seminal, clinical and colour-doppler ultrasound correlations of prostatitis-like symptoms in males of infertile couples. Andrology 2014;2(1):30-41.
7. Каприн А.Д., Костин А.А., Попов С.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли // Медицинский совет. — 2017. — № 16.
8. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., Кукушкин М.Л., Дроздов В.Н., Исаков В.А., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. — 168 с.
9. Ткачук В.Н. Хронический простатит. — М.: МДВ, 2006. — 112 с.
10. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н. Опыт использования неспецифических противовоспалительных препаратов (Диклоберл®) при лечении больных хроническим неспецифическим простатитом с наличием и отсутствием алгического синдрома // Здоровье мужчины. — 2009. — № 4 (31). — С. 103-110.
11. Гурженко Ю.Н., Мигов В.Г. Исследование эффективности комбинированного лечения синдрома хронической тазовой боли с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов и альфа-адреноблокаторов // Здоровье мужчины. — 2011. — № 3. — С. 51-56.
12. Спиридоненко В.В. Синдром хронической тазовой боли у пациентов с калькулезным простатитом: поиск оптимальной терапии // Здоровье мужчины. — 2017. — № 1 (60). — С. 74-78.

Підготувала **Марія Ареф'єва**

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.В. Багдасарова**, д. мед. н., професор, завідувач відділення дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
- М.І. Бойко**, д. мед. н., професор, президент Української асоціації андрології і сексуальної медицини
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- С.О. Возіанов**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри урології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, директор ДУ «Інститут урології НАМН України»
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- М.О. Колесник**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут нефрології НАМН України», головний нефролог МОЗ України
- В.Г. Майданик**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- І.С. Миронюк**, д. мед. н., доцент Ужгородського національного університету, головний лікар Закарпатського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- С.П. Пасечніков**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри урології НМУ ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України»
- Е.О. Стаховський**, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДУ «Національний інститут раку» МОЗ України, головний уролог МОЗ України
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія»
ЗАСНОВНИК – ІВАНЧЕНКО ІГОР ДМИТРОВИЧ
ВИДАВНИЦТВО ТОВ «ТЕМАТИЧНИЙ ПРОЕКТ «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

Свідоцтво КВ № 21156-10956Р від 16.12.2014 р.
Передплатний індекс: 86683

Редакція має право публікувати матеріали,
не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв
та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів
несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер
«Урологія. Нефрологія. Андрологія» є спеціалізованим
виданням для медичних установ та лікарів.

Адреса для листів:

вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 364-40-22
Відділ маркетингу (044) 364-40-27
Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-29

Газету віддруковано у ТОВ «СТУДІЯ 69»
04070, м.Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11
Підписано до друку квітень 2019 р.
Замовлення № 0000116. Наклад 15 000 прим.


WORLD THROMBOSIS DAY

11.10.2019

**III науково-практична конференція,
присвячена WORLD THROMBOSIS DAY**

«Тромбопрофілактика в Україні. Сучасні світові тенденції»

м. Київ, вул. Антоновича, 52, конференц-хол ДЕПО

Надається можливість on-line перегляду
Учасники отримують національний та міжнародний сертифікати

Захід включено до реєстру з'їздів, конгресів,
симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2019 рік

**Обов'язкова реєстрація на сайті
wtd-ukraine.org**

ЗА ПІДТРИМКИ:



ОРГАНІЗАТОРИ:



15-16 Листопада 2019
Україна, Київ

NOVEMBER 15-16, 2019
Ukraine, Kyiv

2nd International Congress
RATIONAL USE OF ANTIBIOTICS

ANTIBIOTIC



RESISTANCE

II Міжнародний Конгрес
РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ АНТИБІОТИКІВ



antibiotic-congress.com

Гострий цистит: вибір оптимального препарату для лікування

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСВШ) посідають одне з провідних місць серед найпоширеніших інфекційних захворювань. За статистичними даними, приблизно половина жінок принаймні раз у житті хворіють на ІСВШ, а у чверті пацієнток ці захворювання мають рецидивуючий характер.

Найчастішим проявом ІСВШ є неускладнений цистит із симптомами з боку сечового міхура та уретри. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (European Association of Urology, EAU) 2017 року, неускладнений цистит визначається як гострий, спорадичний або рецидивуючий цистит у невагітних жінок репродуктивного віку, в яких немає анатомічних та функціональних порушень сечовивідних шляхів або супутніх захворювань.

Захворювання, як правило, супроводжується дизурією, частими невідкладними позивами до сечовипускання, болем над лобком, а також ніктурією. Більшість позаликарняних випадків циститу пов'язані з такими уропатогенами, як *Escherichia coli* (75-90%), *Staphylococcus saprophyticus* (5-15%); рідше цистит спричиняють *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus agalactiae* та *Proteus mirabilis*. Зрідка гострі неускладнені ІСВШ можуть бути спричинені *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* та *Candida spp.*

Найбільш важливі фактори ризику розвитку гострого циститу у молодих жінок та жінок у пременопаузі включають: статевий акт, використання сперміцидів, новий сексуальний партнер, сімейний анамнез та ін.

При виборі антибактеріального препарату для лікування хворих на гострий та хронічний цистит враховують такі критерії [1]:

- антимікробна активність щодо ймовірних збудників циститу;
- фармакокінетичні властивості антибактеріального препарату (утворення високої концентрації в сечі при прийомі 1-2 рази на день);
- високий профіль безпечності антибактеріального препарату;
- мінімальний вплив на мікрофлору кишечника та піхви;
- прийнятна ціна препарату.

Усі ці властивості поєднує в собі Еспа-фоцин® — препарат першої лінії у лікуванні циститу згідно з європейськими та українськими протоколами [2, 3]. Лікарський засіб характеризується широким антибактеріальним спектром і ефективний проти грам-позитивних і грам-негативних штамів, зокрема проти патогенів, що найчастіше викликають ІСВШ, таких як *E. coli* (включаючи штам, що продукує β-лактамази розширеного спектра дії), *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*. Навіть незважаючи на те, що терапія пероральними фосфоміцином широко застосовувалася для лікування ІСВШ раніше, препарат проявляє високу активність проти представників *Enterobacteriaceae*, зокрема мультирезистентних штамів, а також штамів, стійких до β-лактамінів, фторхінолонів та триметоприму/сульфаметоксазолу.

Механізм дії фосфоміцину є унікальним, що вирізняє його серед інших інгібіторів синтезу бактеріальної клітинної стінки (β-лактами та глікопептиди), а також антибактеріальних засобів інших класів і зводить до мінімуму ймовірність перехресної резистентності до цих агентів. Еспа-фоцин® добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Максимальна його концентрація у плазмі (20-30 мкг/мл) досягається через 2-2,5 год після прийому. За наявними даними, фосфоміцину трометамол не чинить ані тератогенної, ані фетотоксичної дії [4].

Важливою перевагою фосфоміцину є те, що завдяки фармакокінетичним властивостям і здатності підтримувати терапевтичну концентрацію в сечі впродовж 48 год при гострому неускладненому циститі достатньо лише однократного його прийому в дозі 3 г. Це, безсумнівно, поліпшує прихильність пацієнтів до лікування [5].

За результатами канадського дослідження (Kaglow J.A. et al., 2014), рівень чутливості до антимікробних препаратів серед ізолятів *E. coli*, виділених у пацієнтів із ІСВШ, становить:

- 99,4% — до фосфоміцину;
- 96,1% — до нітрофурантоїну;

- 81,3% — до амоксициліну-клавуланату;
- 77,4% — до ципрофлоксацину;
- 74,7% — до триметоприму/сульфаметоксазолу.

Науковці Української військово-медичної академії МО України провели дослідження ефективності фосфоміцину трометамолу в лікуванні хворих на гострий цистит та хронічний цистит у фазі загострення [6]. При культуральному дослідженні сечі у 50 пацієнтів виділили 52 збудники. Найчастіше виділяли *E. coli* (у 48,1% хворих), менш часто — *S. aureus* (у 15,4%) та *P. aeruginosa* (у 9,6%). Однак у жодного хворого не виділили *Streptococcus spp.* Мікробні асоціації (*E. coli* + *Pseudomonas aeruginosa*) відзначалися у двох хворих на хронічний цистит. Дослідження чутливості до фосфоміцину виділених збудників показало, що цей антимікробний препарат має широкий спектр дії — чутливими до нього були всі виділені штамми *E. coli*, *S. aureus*, *Citrobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, а також 3 (60,0%) із 5 штамів *P. aeruginosa* та 3 (75,0%) із 4 штамів *P. mirabilis*.

Для оцінки віддалених результатів ефективності препарату усіх пацієнтів обстежували на 3-й та 7-й дні від початку лікування. У пацієнтів із циститом основними клінічними симптомами на початку дослідження були дизурія (у 100%) та біль у надлобковій ділянці (у 64%). Прийом антибіотика дозволив позбавитися цих явищ: на 3-й день від початку лікування ці симптоми зберігалися відповідно лише у 10 та 8% пацієнтів, а на 7-й день біль зник в усіх пацієнтів. Через 7 днів від початку лікування в одного (2,0%) хворого зберігалася дизурія, у двох (4,0%) — лейкоцитурія та бактеріурія. У цих трьох хворих на хронічний цистит із сечі висіяли резистентні до фосфоміцину трометамолу *P. aeruginosa* та *P. mirabilis* [6].

Американські вчені у 2015 році провели рандомізоване порівняльне дослідження ефективності однократної дози фосфоміцину та 5-денного курсу ципрофлоксацину (500 мг 2 рази на день) у 260 пацієнток віком від 18 до 65 років із неускладненими інфекціями нижніх відділів сечовивідних шляхів. У 142 пацієнток збудниками, яких найчастіше виділяли з бактеріальних культур сечі, були *E. coli* (82,3%) та *Enterobacter spp.* (8,4%). На 7-10-й день оцінювали клінічне та мікробіологічне одужання. Частота клінічного одужання для фосфоміцину та ципрофлоксацину становила відповідно 83% та 81%; показники мікробіологічного одужання — відповідно 83% та 78%. Отже, на підставі цих даних можна говорити не лише про клінічну ефективність, а й про більш повну ерадикацію уропатогенів у разі лікування фосфоміцином. Крім того, призначення фосфоміцину як препарату першої лінії для емпіричного лікування неускладнених ІСВШ може значно поліпшити ситуацію з резистентністю до інших антибіотиків [7].

Таким чином, Еспа-фоцин® є оптимальним антибіотиком для лікування хворих на гострий та хронічний неускладнений цистит, що зумовлено наступним:

- значною антимікробною активністю щодо переважної більшості збудників циститу;
- низьким рівнем резистентності до нього основних уропатогенних штамів;
- зниженням частоти мутації бактерій;
- зменшенням адгезії патогенів до уротелію;
- здатністю підтримувати мінімальну інгібуючу концентрацію в сечі протягом тривалого часу після прийому (до 80 год);
- високим рівнем ефективності та безпеки (можливе застосування у вагітних);
- можливістю проводити лікування в амбулаторних умовах;
- хорошим комплаєнсом.

Література

1. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия: Практическое руководство. — М.: РЦ «Фармедінфо», 2000. — 921 с.
2. EAU Guidelines on Urological Infections, 2018, 3.4.4 Disease management. — P. 14.

3. Адаптована клінічна настанова з кращої практики діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи у жінок. Українська асоціація нефрологів, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», 2017. — 21 с.
4. Інструкція із застосування препарату Еспа-фоцин: порошок для приготування розчину для перорального застосування по 3000 мг/пакет, по 8 г в пакеті № 1.
5. Concia E., Bragantini D., Mazzaferri F. Clinical evaluation of guidelines and therapeutic approaches in multidrug-resistant urinary tract infections. J Chemother. 2017 Dec; 29 (sup1): 19–28.
6. Лапчинська І.І., Громова А.Є. Ефективність фосфоміцину трометамолу в лікуванні хворих на гострий та хронічний неускладнений цистит // Український хіміотерапевтичний журнал. — № 3-4 (18). — 2003. — С. 31-33.
7. Activity of fosfomycin and comparison of several susceptibility testing methods against contemporary urine isolates. Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA; Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

Підготувала **Христина Ружанська**

3

ЕСПА-ФОЦИН®
фосфоміцин 3000 мг

ЦИСТИТ долає одним ударом

- Висока 90-100% активність проти мультирезистентних штамів та штамів, що виробляють БЛРС²
- Найвища чутливість бактерій - більше 97%³
- Майже повна відсутність перехресної резистентності⁴
- Максимальна концентрація в сечовому міхурі⁵
- Висока безпечність - фосфоміцин рекомендований для лікування бактеріурії навіть у вагітних⁶
- Довготривала дія, тому для лікування гострого циститу достатньо лише однієї дози⁷

Рекомендований Європейською асоціацією урологів¹
ПРЕПАРАТ ПЕРШОГО ВИБОРУ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦИСТИТУ

ЕСПА-ФОЦИН
Антибіотик ФОСФОМІЦИН
Для прийому внутрішньо після розчинення у рідині

3000 мг Для дорослих та дітей з 12 років

НІМЕЦЬКА ЯКІСТЬ

esparma

Пазопаніб при нирково-клітинній карциномі пізніх стадій

Протягом останніх 10 років таргетні протипухлинні препарати, спрямовані проти VEGF (судинного ендотеліального фактора росту) або mTOR (мішені рапаміцину ссавців), витіснили цитокіни (інтерферон- α , інтерлейкін [IL]-2) у лікуванні метастатичної нирково-клітинної карциноми (НKK). Анти-VEGF препарати включають низку пероральних мультитаргетних інгібіторів тирозинкінази, які діють переважно на рецептори VEGF (VEGFR). Одним із таких препаратів є пазопаніб (Вотріент®), схвалений у Європейському союзі, США, Японії та інших країнах для лікування НKK пізніх стадій. Пазопаніб може застосовуватися у першій лінії терапії або після лікування цитокінами.

Механізм дії

Пазопаніб інгібує переважно рецептори VEGFR-1, -2 і -3, α - і β -рецептори тромбоцитарного фактора росту (PDGFR), а також рецептор фактора стовбурових клітин (c-KIT). Інгібування цих рецепторів пригнічує ангиогенез завдяки зменшенню активації сигнальних шляхів, залучених у судинну проникність, проліферацію, міграцію та виживання пухлинних клітин. Пазопаніб також інгібує рецептори фактора росту фібробластів (FGFR)-1 і -3, IL-2R-індуцибельну кіназу Т-клітин (Itk), лейкоцитспецифічну тирозинкіназу (Lck) і тирозинкіназу трансмембранного глікопротеїнового рецептора (c-Fms).

Загалом пазопаніб інгібує меншу кількість кіназ порівняно із сунітинібом; різна селективність щодо кіназ, імовірно, зумовлює відмінності у профілях переносимості цих препаратів. Зокрема, пазопаніб меншою мірою пригнічує c-Kit та fms-подібну тирозинкіназу 3 (Flt-3) і завдяки цьому має менший потенціал мієлосупресії, ніж сунітиніб.

Терапевтична ефективність

Ефективність і безпека пазопаніб (800 мг перорально 1 раз на день) у пацієнтів із НKK пізніх стадій оцінювали в трьох рандомізованих багатоцентрових дослідженнях III фази – VEG105192, COMPARZ та PISCES.

В усі ці дослідження включали пацієнтів віком ≥ 18 років із місцево-поширеною або метастатичною НKK, які мали відносно добрий загальний стан (VEG105192, PISCES – ECOG ≤ 1 ; COMPARZ – індекс Карновського ≥ 70). Учасники VEG105192 та COMPARZ повинні були мати переважно світлоклітинну гістологію та вимірювану за критеріями RECIST пухлину на момент включення; у PISCES також могли брати участь пацієнти з іншими підтипами НKK та невимірюваними пухлинами. У дослідженнях COMPARZ та PISCES пацієнти раніше не отримували системної терапії; у VEG105192 включали як раніше не лікованих хворих (54%), так і пацієнтів після однієї лінії системної терапії на основі цитокінів (46%). Первинною кінцевою точкою у VEG105192 та COMPARZ була виживаність без прогресування (ВБП), у PISCES – впадобання пацієнтів на користь пазопаніб чи сунітиніб.

Порівняння із плацебо

У пацієнтів із НKK пізніх стадій пазопаніб затримував прогресування хвороби і зменшував пухлинні вогнища (таблиця).

У дослідженні VEG105192 пазопаніб значно ($p < 0,001$) подовжував ВБП порівняно з плацебо як у загальній популяції (відносний ризик (ВР) 0,46), так і в пацієнтів, які отримували препарат у першій або другій лінії терапії (ВР 0,40 та 0,54 відповідно). Користь від лікування пазопанібом спостерігалася в усіх підгрупах пацієнтів, сформованих залежно від ризику за MSKCC, статтю, віком та оцінкою ECOG.

Щодо вторинних кінцевих точок, то пазопаніб значно ($p < 0,001$) покращував частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ) порівняно з плацебо в загальній популяції дослідження; схожі результати фіксувалися і в підгрупах першої та другої ліній терапії (статистичну значущість для цих порівнянь не розраховували). Медіана часу до відповіді становила 11,9 тиж, медіана тривалості відповіді – 58,7 тиж (понад 1 рік). В одного пацієнта, який отримував пазопаніб, була досягнута повна відповідь; інші відповіді (у групах пазопаніб та плацебо) були частковими.

Заключний аналіз загальної виживаності (ЗВ) не виявив статистично значущої різниці між групами терапії (ВР смерті – 0,91 для пазопаніб vs плацебо). Імовірно, це зумовлено тим, що пацієнтів групи плацебо після прогресування хвороби переводили на лікування пазопанібом. Аналіз із поправкою на цей фактор показав, що пазопаніб зменшує ризик смерті на 50% порівняно з плацебо (ВР 0,50; $p = 0,002$).

Оцінка якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, протягом періоду спостереження не продемонструвала статистично або клінічно значущих відмінностей між групами пазопаніб та плацебо.

Порівняння із сунітинібом

У дослідженні COMPARZ пазопаніб 800 мг 1 р./день та сунітиніб 50 мг 1 р./день (4 тиж лікування, 2 тиж перерва) показали однакову ефективність стосовно ВБП та ЗВ, проте ЧОВ була значно ($p < 0,05$) вищою для пазопаніб (таблиця).

Пазопаніб більш сприятливо порівняно із сунітинібом впливав на якість життя пацієнтів протягом перших 6 міс лікування, про що свідчили значно ($p \leq 0,03$) кращі показники при більшості (11 із 14) порівнянь із використанням різних шкал та індексів. Втома та інші побічні ефекти, потенційно пов'язані з лікуванням (більш у горлі, долонно-підшовний синдром), були менш вираженими й асоціювалися з меншим функціональним обмеженням при лікуванні пазопанібом порівняно із сунітинібом.

У дослідженні PISCES пацієнтів рандомізували на дві групи: для лікування спочатку пазопанібом протягом 10 тиж, потім, після 2-тижневої перерви, – сунітинібом упродовж 10 тиж (інтермітуюча схема) або у зворотному порядку. Із 169 рандомізованих пацієнтів 114 відповідали таким критеріям: прийом обох препаратів, відсутність прогресування до передедення на інший препарат, заповнення опитувальника щодо вподобань терапії в кінці лікування іншим препаратом (після 22 тиж).

У результаті перевагу пазопаніб віддали втричі більше пацієнтів, ніж сунітиніб – 70 vs 22% ($p < 0,001$); 8% хворих не визначилися. Після поправки на ефект періоду терапії (більшість пацієнтів віддали перевагу першому призначеному препарату – 54 vs 38%, 8% не визначилися) залишалася значна ($p < 0,001$) різниця у $\approx 50\%$ щодо вподобань пацієнтів на користь пазопаніб порівняно із сунітинібом. Пацієнти віддавали перевагу пазопаніб найчастіше через меншу втому й кращу якість життя, пов'язану зі здоров'ям.

У дослідженні PISCES також оцінювали вподобання лікарів (лікарі не мали доступу до інформації, з якого препарату починав лікування той чи інший пацієнт). Результати були подібними до таких у пацієнтів: 61% віддали перевагу пазопаніб, 22% – сунітиніб (17% не визначилися).

Застосування пазопаніб у умовах клінічної практики

Ефективність пазопаніб у першій лінії терапії місцево-поширеної або метастатичної НKK оцінювали в численних ретроспективних і спостережних дослідженнях, проведених у різних регіонах світу. Серед пацієнтів, які отримували пазопаніб, було більше чоловіків (60-77%); середній вік хворих становив 60-68 років, більшість мали світлоклітинну гістологію (73-100%) і перенесли нефректомію (62-88%).

Загалом у цих дослідженнях, проведених в умовах реальної клінічної практики у широкій популяції пацієнтів, пазопаніб демонстрував таку саму ефективність, як і в контрольованих дослідженнях у ретельно відібраних хворих. Медіана ВБП становила від 7,7 до 13,7 міс, медіана ЗВ – від 17 до 40 міс, ЧОВ досягала 59%. Медіана часу до невдачі лікування (прогресування або токсичності) становила 7 місяців.

У міжнародному дослідженні у пацієнтів із метастатичною НKK ($n = 6519$) пазопаніб і сунітиніб не відрізнялися за медіанами ВБП (8,3 vs 8,4 міс) та ЗВ (22,6 vs 22,3 міс), ЧОВ також була подібною (28 vs 30%).

В іншому дослідженні пазопаніб виявився ефективнішим за сунітиніб у пацієнтів із ≥ 3 факторами поганого прогнозу. Медіани ВБП (9,8 vs 4,3 міс) і ЗВ (14,4 vs 8,9) значно подовжувалися у групі пазопаніб порівняно із групою сунітиніб.

Переносимість пазопаніб

У контрольованих дослідженнях III фази та в умовах реальної клінічної практики пазопаніб продемонстрував сприятливий профіль переносимості; небажані події в цілому були типовими для мультитаргетних інгібіторів тирозинкінази.

Основними побічними ефектами пазопаніб є діарея, гіпертензія, нудота/блювання, анорексія/втрата ваги, втома і підвищення рівнів печінкових ферментів.

Порівняно із сунітинібом пазопаніб рідше викликає гематологічну токсичність. Наприклад, у дослідженні COMPARZ частота небажаних реакцій 3-4-го ступеня в групах пазопаніб й сунітиніб становила: лейкопенії – 1,5 vs 6,3%, тромбоцитопенії – 5,3 vs 14,2%, нейтропенії – 4,6 vs 20,1%, анемії – 2,2 vs 7,4% відповідно. Також пазопаніб асоціювався зі значно нижчою частотою підвищення рівню креатиніну, гіпоальбумінемії та гіпофосфатемії порівняно із сунітинібом.

Місце пазопаніб у лікуванні НKK пізніх стадій

Пазопаніб є одним із таргетних препаратів, схвалених у Європейському союзі та США для застосування у першій і наступних лініях терапії у пацієнтів із місцево-поширеною або метастатичною НKK. Іншими препаратами, що використовуються за цим показанням, є сунітиніб, сорафеніб, акситиніб і кабозантиніб (мультитаргетні інгібітори тирозинкінази), бевацизумаб (моноклональне антитіло проти VEGF) та моноклональні антитіла проти Programmed cell death (PD-1/PD-L1). Серед цих препаратів найчастіше застосовуються пазопаніб і сунітиніб, їх вважають стандартною першою лінією терапії у пацієнтів із НKK переважно світлоклітинної гістології. Крім того, пазопаніб є стандартною другою лінією терапії у пацієнтів, які раніше отримували цитокіни.

Схвалення пазопаніб регуляторними органами ґрунтувалося головним чином на даних дослідження III фази VEG105192. У цьому дослідженні III фази в пацієнтів із місцево-поширеною або метастатичною НKK світлоклітинної або переважно світлоклітинної гістології препарат продемонстрував значні переваги над плацебо стосовно ВБП і ЧОВ. Ці результати були підкріплені даними дослідження III фази COMPARZ, згідно з якими пазопаніб забезпечує принаймні не гіршу ефективність, ніж сунітиніб.

Головною відмінністю пазопаніб від сунітиніб є профіль безпеки: пазопаніб асоціюється з нижчою частотою більшості небажаних подій, особливо таких, що викликають дискомфорт (втома, долонно-підшовний синдром, стоматит). Відповідно, пазопаніб демонструє значні переваги порівняно із сунітинібом щодо якості життя, пов'язаного зі здоров'ям. Крім того, застосування пазопаніб у першій лінії терапії НKK пізніх стадій є фармакоекономічно вигідним порівняно із сунітинібом.

Отже, результати контрольованих досліджень та спостереження в умовах реальної клінічної практики свідчать на користь застосування пазопаніб як стандартної першої лінії терапії місцево-поширеної або метастатичної НKK.

Стаття друкується у скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Переклад з англ. **Олексій Терещенко**

Frampton J.E. Pazopanib: a Review in Advanced Renal Cell Carcinoma. Target Oncol. 2017 Aug;12(4):543-554.

Більше матеріалів
тут:



ВОТРІЄНТ™ — перша лінія терапії місцево поширеної і/або метастатичної нирково-клітинної карциноми²⁻⁴



СИЛА для руху вперед

Посилення першої лінії за рахунок балансу клінічної ефективності, збереження якості життя і вибору пацієнта^{1,6-9}



Рекомендований для
1-ї лінії терапії НКК²⁻⁴



Показання. Лікування місцевопоширеної та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК)¹.

Про лікарський засіб Вотрієнт™. **Склад:** діюча речовина — пазопаніб; 1 таблетка містить 200 або 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби, інгібітори протейнінази. **Код АТС** — L01X E11. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертензія, синдром задньої обертеної енцефалопатії/задньої обертеної лейкоенцефалопатії, інтерстиційне захворювання легень/пневмоніт, порушення функції серця/серцева недостатність, подовження інтервалу QT і torsades de pointes, артеріальний тромбоз, венозний тромбоемболіт, тромботична мікроангіопатія, геморагічні ускладнення, перфорації та фістули шлунково-кишкового тракту, погіршення загоєння ран, гіпотиреозидизм, протейнурія, пневмоторакс, інфекції з нейтропенією або без неї, ювенільна токсичність (у тварин), не можна призначати дітям до 2 років, слід запобігати вагітності. **Побічні ефекти.** **Дуже часто:** зниження апетиту (включаючи анорексію), дисгевзія (включаючи агевзію та гіпогевзію), головний біль, артеріальна гіпертензія, діарея, нудота, блювання, біль у животі, зміна кольору волосся, висипання; алопеція; синдром долонно-підшовної еритродисестезії, протейнурія, підвищена втомлюваність, підвищення рівнів аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази. **Часто:** нейтропенія, тромбозитопенія, лейкопенія; гіпотиреозидизм, гіпофосфатемія, безсоння, запаморочення, летаргія, парестезії, периферична сенсорна нейропатія, погіршення зору, венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневої тромбоз), приливи, прилив крові до обличчя (почервоніння обличчя), дистонія, носові кровотечі, кровоохаркання, диспное, диспсія, стоматит, метеоризм, здуття живота, сухість у роті, виразки ротової порожнини, порушення печінкової функції, гіпербілірубінемія, гепатотоксичність, гіпопигментація і депігментація шкіри, еритема, свербіж, сухість шкіри, гіпергідроз, міалгії, м'язові спазми, артралгії, астенія, запалення слизової оболонки, набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк і набряк обличчя), біль у грудях, зменшення маси тіла, підвищення рівнів креатиніну та білірубіну крові, зменшення кількості білих кров'яних клітин (включаючи зменшення рівня нейтрофілів і лейкоцитів), збільшення рівня ліпази крові, підвищення артеріального тиску крові, збільшення рівня тиреоїдних гормонів, збільшення рівня гамма-глобулінів, зменшення рівня магію крові, аномальні печінкові проби. **Нечасто:** інфекції (з нейтропенією або без неї), інфекції ясен, інфекційний перитоніт, пухлинний біль, гіпомігніємія, гіпестезії, ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки, церебральний інфаркт, сонливість, відшарування/розрив сітківки, знебарвлення вій, дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія), брадикардія, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, поліморфна шлунокова тахікардія типу «піруєт» (torsade de pointes), кровотечі, гіпертонічний криз, легенева емболія, легеневі кровотечі, пневмоторакс, ринорея, часті випорожнення, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча, анальна кровотеча, перфорація товстої кишки, кровотечі з ротової порожнини, фістула шлунково-кишкового тракту, блювання кров'ю, випорожнення з домішками крові, гемороїдальна кровотеча, перфорація клубової кишки, мелена, кровотеча зі стравоходу, панкреатит, ретроперитонеальна кровотеча, кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, жовтяниця, медикаментозно індуковане ураження печінки, печінкова недостатність, реакції фоточутливості, експлозивні висипання, порушення з боку нігтів, висипання везикулярні, висипання папулезні, висипання еритематозні, висипання генералізовані, висипання макулярні, висипання сверблячі, свербіж генералізований, еритема долонь, біль у скелетно-м'язовій системі, кровотеча з сечовивідних шляхів, меноррагія, метрорагія, вагінальна кровотеча, озноб, ураження слизової оболонки, зменшення рівня тромбоцитів, збільшення рівня сечовини крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня амілази крові, зменшення рівня глюкози крові, підвищення діастолічного тиску крові, аномальні тести щитоподібної залози, підвищення систолічного тиску крові, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня трансаміназ. **Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із повною інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.**

Ця інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямій передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено.

Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартіс».

Ресстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Затверджено: наказ МОЗ № 295 від 20.03.2017 зі змінами, внесеними наказом МОЗ № 907 від 11.05.2018.

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. J Clin Oncol. 2014; 32 (14): 1412-1418. 2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Ann Oncol. 2014; 25 (suppl 3): iii49-iii56. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines. Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>. 4. NCCN Guidelines for Kidney Cancer. V. 2. 2016 – Web Conference. <http://www.nccn.org>. 5. Інструкція з медичного застосування препарату Вотрієнт. 6. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardak J., et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061-1068. 7. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J., et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287-1296. 8. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L., et al. N Engl J Med. 2014. May 1; 370(18): 1769-1770. 9. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D., et al. N Engl J Med. 2013 Aug 22; 369(8): 722-731. 10. www.votrient.com.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28-А (літера Г)
Тел.: +38 (044) 389-39-30, факс: +38 (044) 389-39-33

С.П. Пасечніков, д. мед. н., професор, завідувач кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України», Я.М. Клименко, к. мед. н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Сучасні аспекти лікування інфекцій сечових шляхів*

У статті представлено огляд рекомендацій Європейської асоціації урології (ЄАУ) щодо терапії інфекцій сечових шляхів у пацієнтів обох статей. Зокрема, наведено визначення та обґрунтування недоцільності лікування безсимптомної бактеріурії у чоловіків і невагітних жінок. Висвітлено основні аспекти антибактеріальної терапії циститу та пієлонефриту, а також антибіотикопрофілактики при проведенні оперативних урологічних втручань.



С.П. Пасечніков

Боротьба людства з бактеріями триває із середини XIX ст.: спочатку Луї Пастером було доведено їхні хвороботворні властивості, а згодом Джозефом Лістером розпочато застосування антисептиків. Наприкінці XIX ст. і в першій половині XX ст. цілий ряд досліджень призвів до створення нової зброї — антибіотиків. З їх появою, здавалося, винайдено переможний рецепт, але час показав, що скільки б нових антибактеріальних препаратів не синтезувалося, патологічні мікроорганізми знаходять шляхи виживання.

На сьогоднішній день можна констатувати, що стратегічно битву з патогенною мікрофлорою людство програто. У нашому розпорядженні залишаються тільки тактичні маневри. Разом із тим прийшло й розуміння причин поразки, аж до усвідомлення поняття «мікробіом». Адже мікроорганізми з'явилися на Землі на кілька мільярдів років раніше за homo sapiens. У ході спільної еволюції симбіотичні мікрорганізми колонізували слизову оболонку та шкіру людини, а надалі — сформували унікальний додатковий орган, який нещодавно отримав назву «мікробіом». Цей унікальний мікробний орган щільно асоційований з імунною системою і забезпечує захист організму людини від шкідливого впливу зовнішнього середовища [1].

Сучасні погляди на боротьбу з інфекцією в урології передбачають відповідь на цілий ряд запитань.

- Чи є бактеріурія проявом захворювання?
- Чи потрібно позбавлятися бактеріурії за відсутності клінічних проявів захворювання?
- Чи потрібне профілактичне застосування антибіотиків при проведенні оперативних втручань?
- Хто, де і як повинен лікувати запальні процеси урологічної сфери?
- Чи існують інші ефективні способи боротьби з патогенними бактеріями в організмі, окрім застосування антибіотиків?

Для того, щоб спробувати надати відповідь на ці запитання, слід зупинитися на двох важливих моментах. По-перше, термін «безсимптомна інфекція сечових шляхів» ще 2005 року було відкинуто і замість нього рекомендовано застосовувати поняття «безсимптомна бактеріурія». Цей діагноз встановлюється незалежно від наявності лейкоцитурії, що часто виявляється у цієї категорії пацієнтів [2].

По-друге, необхідно чітко диференціювати поняття неускладненої і ускладненої інфекції сечових шляхів (ІСШ). **Неускладненою** вважається гостра спорадична або рецидивна інфекція нижніх (цистит) або верхніх (пієлонефрит) сечових шляхів у невагітних жінок дітородного віку за відсутності супутньої патології і значущих анатомічних та функціональних порушень. В іншому варіанті ІСШ вважається **ускладненою**, тобто має підвищений ризик ускладненого перебігу, а саме: ІСШ у чоловіків, вагітних жінок, пацієнтів зі значущими анатомічними або функціональними порушеннями сечових шляхів за наявності встановлених сечових катетерів, захворювань нирок, та/або з імунокомпromетуючими захворюваннями (наприклад, цукровим діабетом) [3].

Рекомендації ЄАУ також містять поняття рецидивної і катетер-асоційованої ІСШ. Рецидивною вважається ІСШ, що виникає тричі на рік або двічі за півроку; катетер-асоційованими — ІСШ, що розвиваються у хворих зі встановленими уретральними катетерами або у тих, кому катетер вводили в останні 48 год [3].

Тепер спробуємо дати відповідь на раніше поставлене запитання: **чи є бактеріурія проявом захворювання?** На сьогоднішній день вважається, що бактеріурія без клінічних проявів не тільки не є ознакою захворювання, але й може розглядатися як стабільна колонізація сечових шляхів, подібно до комменсальності на інших слизових оболонках [4]. Дослідження геному штаму кишкової палички, що виявляється у пацієнтів із безсимптомною бактеріурією (ББ), показало, що її геном менший за такий штаму типової уропатогенної кишкової палички за рахунок делецій і точкових мутацій деяких генів патогенності. Даний факт може вказувати на програмовану редукаційну еволюцію бактерії при перебуванні в організмі людини [4, 5]. У пацієнтів із ББ суперінфекція іншими штамами, незважаючи на відсутність лікування, не виникає, імовірно, завдяки цьому штаму кишкової палички [5, 6]. Цей феномен так званої бактеріальної інтерференції пов'язаний із тим, що в межах макроорганізму бактерії існують у умовах конкуренції за поживні середовища і продукують токсичні молекули. Так досягається мікробний баланс на колонізованих поверхнях, таких як шкіра і слизові оболонки. Отже, мікробіом — це потужний захисний механізм проти суперінфекції патогенними бактеріями [5].

З огляду на це відповідь на запитання **«Чи потрібно позбавлятися бактеріурії за відсутності клінічних проявів захворювання?»** виглядає вже не такою однозначною, як вважалося раніше. Нагадаємо, що ББ можна діагностувати при рості мікроорганізмів >105 КУО/мл у двох послідовних зразках середньої порції сечі у жінок, в одному — у чоловіків або лише 102 КУО/мл в одному зразку сечі, отриманій при катетеризації осіб обох статей [2]. Чоловіки з ББ потребують проведення додаткового обстеження: пальцевого ректального дослідження (для виключення патології простати) і визначення залишкової сечі [3].

Рекомендації ЄАУ дають сучасну відповідь щодо необхідності лікування ББ. Вона не потребує дообстеження і лікування у невагітних жінок дітородного віку без факторів ризику. Більше того, не потребує лікування ця група жінок навіть за наявності рецидивних ІСШ в анамнезі [3].

Підґрунтям для такої рекомендації є результати великого (n=673) рандомізованого дослідження, в якому лікування ББ не тільки не давало переваг, а й призводило до підвищення частоти рецидивів ІСШ — 46,8 проти 13,1% (відношення ризиків [ВР] 3,17; 95% довірчий інтервал [ДІ]: 2,55-3,90; p<0,0001) [7]. Натомість на підставі метааналізу багатьох досліджень, що містять неоднозначні й суперечливі дані, залишається рекомендованим лікування ББ у вагітних нетривалим курсом антибактеріальної терапії (2-7 днів) [3].

Заслужовують на увагу рекомендації ЄАУ щодо ББ у пацієнтів із наявними факторами ризику. Лікування ББ у хворих із компенсованим цукровим діабетом, жінок постменопаузального віку і літніх людей не рекомендується [3]. Однак слід зазначити, що, незважаючи на високий рівень рекомендацій, дослідження, взяті за основу для визначення доказовості й надання рекомендацій, є невеликими. Наприклад, твердження стосовно відсутності переваг антибактеріальної терапії ББ у хворих на цукровий діабет містить лише одне дослідження за участі 105 пацієнтів, в якому з метою попередження рецидиву для лікування застосовували триметоприм/сульфаметоксазол (ВР 1,05; 95% ДІ 0,66-1,66) [8]. Рекомендації щодо відсутності переваг лікування ББ у жінок постменопаузального віку ґрунтуються на метааналізі чотирьох рандомізованих клінічних досліджень,

у яких вивчали виникнення рецидиву ІСШ і усунення ББ. У них загальна кількість учасників становила всього 208 осіб при максимальній кількості в одному дослідженні 124 пацієнти (ВР 0,71; 95% ДІ 0,49-1,05) [9-12]. Що ж до недоцільності лікування бактеріурії у літніх людей, то ця рекомендація ґрунтується на попередніх дослідженнях постменопаузальних жінок, включає лише одне дослідження чоловіків загальною кількістю 35 осіб [13] і ще два дослідження по 40 і 45 пацієнтів, серед яких чоловіки становили менше 25% [14, 15].

Неординарними є рекомендації ЄАУ щодо недоцільності лікування ББ у хворих із дисфункцією нижніх сечових шляхів (хронічна затримка сечі, нейрогенний сечовий міхур тощо) та пацієнтів після реконструктивних операцій із застосуванням кишківника. Як відомо, частота бактеріальної колонізації у таких осіб надзвичайно висока і може досягати 23-89% у пацієнтів із ураженнями спинного мозку [2, 16] та 100% — після кишково-пластичних реконструктивних урологічних операцій [17]. Цими авторами доведено не тільки відсутність переваг лікування ББ за допомогою антибактеріальних препаратів, але й шкідливий вплив у вигляді підвищення ступеня бактеріурії, появи анаеробної флори.

Згідно з рекомендаціями ЄАУ, також слід уникати лікування ББ у пацієнтів із нирковими трансплантатами та у хворих, яким плануються артропластичні операції. Однак обов'язковим є лікування ББ у пацієнтів, яким плануються урологічні втручання, що порушують цілісність слизової оболонки. Такий підхід знижує частоту ІСШ (ВР 0,20; 95% ДІ 0,05-0,86) та післяопераційної гіпертермії і септицемії [18, 19].

Отже, на сьогоднішній день ББ вважається доброякісним й іноді навіть захисним станом, який не потребує лікування взагалі (окрім вагітних і тих, хто готується до оперативних втручань на сечових шляхах), й особливо в групі молодих жінок із рецидивними ІСШ в анамнезі.

Дізнавшись про недоцільність і навіть шкідливість лікування ББ у пацієнтів із рецидивними ІСШ, багато хто з колег ставить перед собою запитання:

- як же запобігати рецидивам;
- що рекомендувати пацієнтам, які, побачивши зміни в аналізі сечі, просять призначити «щось, щоб більше не захворіти»?

На це теж мають відповідь рекомендації ЄАУ. Всебічного обстеження (сонографія, цистоскопія тощо) потребують тільки особи з підозрою на сечокам'яну хворобу, інфравезикальну обструкцію, інтерстиціальний цистит та уротеліальний рак. Жінки до 40 років без факторів ризику не потребують проведення цих досліджень. Факторами ризику рецидивних ІСШ для них є статевий акт, використання сперміцидів, новий статевий партнер, ІСШ в анамнезі у матері або в дитинстві. Для жінок постменопаузального віку факторами ризику є вказівки на ІСШ в пременопаузальному періоді; наявність нетримання сечі, цистоцеле, залишкової сечі; атрофічний вагініт, пов'язаний з естрогенодефіцитом; катетеризація сечового міхура і погіршення фізичного стану у літніх жінок. Профілактика виникнення рецидивів ІСШ послідовно включає консультування щодо уникнення факторів ризику, неантибактеріальні заходи і протимікробну профілактику [3].

Вважалося, що цілий ряд поведінкових і гігієнічних звичок підвищують ризик ІСШ (зменшене вживання рідини; звичне або посткоїтальне перетримання сечі; витирання ззаду наперед після дефекації, душу; носіння тісної білизни), проте останні дослідження вказують на низький вплив цих факторів на виникнення рецидиву ІСШ. Однак навіть при низькому рівні доказовості поведінкові модифікації залишаються рекомендованими для жінок із рецидивними ІСШ [3].

Неантибактеріальні профілактичні заходи включають гормональну замісну терапію, імунпрофілактику, вживання пробіотиків, журавлини, D-манози і внутрішньоміхурових інстиляцій. Вагінальна (але не оральна) естрогенотерапія у жінок постменопаузального віку може запобігти рецидиву ІСШ, тому є рекомендованою для таких пацієнтів. Ліофілізований лізат бактерій *Escherichia coli* OM-89, що наявний на ринку України у вигляді відомого препарату для імунотерапії, довів свою ефективність у жінок у профілактиці ІСШ у декількох рандомізованих дослідженнях за участі великої кількості пацієнток (n=2165) [20], тому є рекомендованим для застосування у жінок із рецидивними ІСШ у всіх вікових групах. Імунотерапія шляхом формування імунної відповіді дає можливість самому організму визначитися з доцільністю бактеріурії як захисної реакції. Через суперечливі дані або недостатню кількість досліджень на даному етапі ЄАУ не дає рекомендацій щодо застосування пробіотиків, журавлини, D-манози і внутрішньоміхурових інстиляцій для зниження частоти рецидивів ІСШ [3].

Як постійне застосування протимікробних препаратів низькими дозами (нітрофурантоїн 50 або 100 мг 1 раз на добу, фосфоміцину трометамол 3,0 г 1 раз на 10 днів, а під час вагітності — цефалексин 125 або 250 мг щоденно) протягом тривалого часу (3–6 міс), так і посткоїтальна (обґрунтована для вагітних жінок) профілактика знижують частоту рецидивів ІСШ. Вони рекомендовані лише за неефективності інших засобів профілактики з урахуванням імовірних побічних дій. Пацієнтам із рецидивними ІСШ і добрим комплаєнсом може бути запропонована самодіагностика і короткотривале самолікування. Застосовуються антибактеріальні препарати, рекомендовані для лікування гострих неускладнених ІСШ [3].

Отже, маємо відповідь на ще одне з поставлених запитань: **чи існують інші ефективні способи боротьби з патогенними бактеріями в організмі, окрім застосування антибіотиків?** Поведінкові заходи, вагінальна естрогенотерапія і найбільшою мірою імунпрофілактика запобігають рецидивам ІСШ.

Якщо ми вже згадали про антибактеріальні препарати, рекомендовані для лікування гострих неускладнених ІСШ, то маємо коротко висвітлити основні моменти антибактеріальної терапії деяких ІСШ. І тут ми впритул наблизилися до важливого запитання: **хто, де і як повинен лікувати запальні процеси урологічної сфери?**

Для лікування гострого неускладненого циститу ЄАУ рекомендує використовувати як препарати першої лінії фосфоміцину трометамол одноразово, макрокристали нітрофурантоїну 50–100 мг 4 рази на добу протягом 5 днів або півмецилінам 200 мг тричі на добу протягом 3–5 днів.

Триметоприм і триметоприм/сульфаметоксазол можуть бути застосовані протягом відповідно 5 і 3 днів у регіонах із частотою резистентності кишкової палички <20%.

Фторхінолони не рекомендуються для лікування неускладненого циститу через негативний екологічний вплив і селекцію резистентних штамів, амінопеніциліни — через високу частоту резистентності до них кишкової палички. Захищені амінопеніциліни, як і оральні цефалоспорины, взагалі не рекомендовані для емпіричного застосування через супутні екологічні ризики, проте можуть бути призначені в окремих випадках [3].

Відповідно до рекомендацій ЄАУ щодо діагностики гострого неускладненого пієлонефриту обов'язковим є культуральне дослідження сечі з антибіотикограмою та сонографічне дослідження нирок для виключення обструкції або конкрементів сечових шляхів. Додаткові дослідження (екскреторна урографія, КТ) проводяться за відсутності клінічного покращення після 72 год лікування або у разі підозри на ускладнення, наприклад сепсис.

Лікування неускладненого пієлонефриту може проводитись згідно з рекомендаціями ЄАУ амбулаторно, якщо пацієнтка не потребує госпіталізації, за допомогою короткого курсу фторхінолонів (ципрофлоксацин 500–750 мг двічі на день протягом 7 днів або левофлоксацин 750 мг 1 раз на добу протягом 5 днів) чи цефалоспоринов (цефподоксим 200 мг двічі на день, цефтибутен 400 мг 1 раз на добу протягом 10 днів). Однак застосування останніх через низьку концентрацію при пероральному прийомі має супроводжуватись попереднім внутрішньовенним введенням 1 дози антибактеріального препарату тривалої дії (наприклад, цефтриаксону).

Якщо ж хвора потребує госпіталізації, їй показане внутрішньовенне застосування фторхінолонів (ципрофлоксацин 400 мг двічі на день або левофлоксацин 750 мг 1 раз на добу), аміноглікозидів (з або без ампіциліну), цефалоспоринов (цефтриаксон 1–2 г 1 раз на добу) або пеніцилінів широкого спектра дії. Після покращення, нормалізації температури тіла та за можливості вживання рідини пацієнтів переводять на пероральне застосування антибактеріальних препаратів протягом 7–10 днів.

Для лікування неускладненого пієлонефриту не слід застосовувати фосфоміцин, нітрофурантоїн та півмецилінам [3]. Варто зазначити, що відповідно до медичних рекомендацій Американської

урологічної асоціації щодо антимікробної терапії не показане застосування фторхінолонів при неускладнених ІСШ, окрім випадків резистентності до інших препаратів [21].

Таким чином, лікування пацієнтів із неускладненими ІСШ у більшості випадків може відбуватися амбулаторно, під наглядом уролога, нефролога або сімейного лікаря. За потреби стаціонарного лікування його можна проводити в умовах загальнотерапевтичного, урологічного або нефрологічного відділення. **Ускладнений пієлонефрит, особливо обструктивний та гнійні його форми, потребують обов'язкової госпіталізації до урологічного стаціонару** через потенційну потребу в дренаванні порожнистої системи нирки або гнійних вогнищ, а також підвищений ризик розвитку уросепсису. Окрім усунення факторів, що ускладнюють пієлонефрит, ЄАУ рекомендує внутрішньовенне застосування цефалоспоринов III генерації, комбіноване застосування аміноглікозиду з амінопеніциліном або цефалоспорином II генерації. Фторхінолони можуть бути призначені пацієнтам у регіонах із резистентністю до них <10% за умови алергії на β-лактами, аміноглікозиди, але не хворим урологічних стаціонарів і не особам, які проходили лікування фторхінолонами протягом останніх 6 міс [3].

Окремою темою, що заслуговує на увагу, є **катетер-асоційована ІСШ**. За наявності катетера у пацієнтів розвивається бактеріурія, яка за відсутності симптомів не потребує антибактеріальної терапії. Лейкоцитурія не є фактором, що в нашому сприйнятті трансформує ББ в ІСШ. Перед початком лікування необхідно замінити або видалити встановлений катетер. Терапія ІСШ проводиться після забору сечі для культурального дослідження, отриманої зі свіжовстановленого катетера або в результаті сечовипускання після видалення катетера відповідно до рекомендацій щодо лікування ускладнених ІСШ. Профілактично з метою попередження катетер-асоційованих ІСШ антимікробні засоби не призначають. Тривалість катетеризації має бути мінімальною. Не можна вводити місцеві антисептики або протимікробні засоби у катетер, уретру або в її зовнішній отвір. Також не рекомендується після видалення уретрального катетера призначення протимікробних препаратів з метою запобігання виникненню катетер-асоційованих ІСШ, оскільки доведено неефективність такої профілактики.

Надзвичайно актуальним для урологів є питання: **чи потрібне профілактичне застосування антибіотиків при проведенні оперативних втручань?** Слід зазначити, що в даному контексті ми стикаємося, з одного боку, з патогенною інфекцією самого пацієнта, з іншого — з госпітальною інфекцією. Тому перш за все необхідно ретельно дотримуватись правил асептики як в умовах операційної, так і в палатах (очищення і стерилізація інструментарію, часте і ретельне прибирання операційних, палат, ретельна дезінфекція будь-яких забруднень, обробка рук медичного персоналу, використання захисних засобів). Видалення волосся у пацієнтів слід проводити шляхом обрізання, а не гоління безпосередньо перед розтином шкіри [22]. Не рекомендоване механічне очищення кишечника через докази відсутності його користі і навіть шкідливий вплив [23, 24]. Існують слабкі докази переваги обробки операційного поля спиртовим розчином хлоргексидину порівняно з йодовмісними розчинами [25].

У рекомендаціях ЄАУ не вказуються конкретні препарати для періопераційної профілактики при окремих оперативних втручаннях через значну відмінність між країнами у профілі патогенних бактерій, їх чутливості й доступності антибактеріальних агентів. Проте у документі ЄАУ зазначено, що необхідно враховувати саме ці моменти, при чому в ідеалі мають бути обрані препарати, що не використовуються для лікування інфекцій. Як варіант, при низькому або відсутньому ризику ранової інфекції вказується можливість застосування аміноглікозидів (гентаміцин) або цефалоспоринов II генерації. Обов'язково мають бути з'ясовані результати останнього культурального дослідження сечі (пошук мультирезистентних уропатогенів), наявності в анамнезі клостридіально-асоційованої діареї, медикаментозної алергії, строк останнього застосування антибактеріальних препаратів, ознаки інфекційних процесів, рівень креатиніну сироватки крові.

ЄАУ не рекомендує застосовувати антибактеріальні препарати для проведення уродинамічних досліджень, цистоскопії, екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії. Незважаючи на відсутність переваг застосування антибактеріальних препаратів щодо виникнення ІСШ, для уретероскопії залишається рекомендованим призначення антибіотикопрофілактики для зниження ступеня бактеріурії. Перед проведенням черезшкірної літотрипсії рекомендоване одноразове профілактичне введення антибіотиків. Трансуретральна резекція простати потребує призначення антибіотикопрофілактики. Трансуретральна резекція сечового міхура, зважаючи на відсутність переваг антибіотикопрофілактики при її проведенні, призначається тільки пацієнтам високого ризику. Для нефректомії і простатектомії ЄАУ на даному етапі не може надати певних рекомендацій щодо застосування антибіотикопрофілактики. При проведенні біопсії простати рекомендується не тільки профілактичне введення антибіотиків перед втручанням (зазвичай фторхінолонів), а й попереднє очищення прямої кишки за допомогою повідон-йоду [3].

В аспекті антибактеріальної терапії не можна оминати проблему дуже важливого ускладнення, пов'язаного з нею, особливо з урахуванням застосування кишково-пластичних оперативних втручань. Псевдомембранозний коліт (ПК) — тяжке, потенційно загрозливе для життя захворювання, викликане *Clostridium difficile*, пов'язане з нерациональною антибіотикотерапією. Урологічні втручання без залучення кишківника мають невисокий ризик розвитку ПК (<0,5%) [26, 27]. Проте частота його розвитку у пацієнтів після цистектомії може досягати 2,2–8,8% [28–32]. Для запобігання такому ускладненню Американська урологічна асоціація рекомендує при проведенні цистектомії застосовувати цефалоспорины II–III генерації разом із метронідазолом і аміноглікозидом протягом 24 год після операції. Проте в останніх рекомендаціях ВООЗ і Американської колегії хірургів вказано припиняти антибіотикопрофілактику після закриття шкіри [21]. Передопераційна підготовка кишківника підвищує ризик ПК [29]. Лікарям рекомендовано механічне очищення рук після кожного контакту з пацієнтом, використання захисних засобів (рукавички, костюми) при контакті з пацієнтом із підозрою на ПК, оскільки

Продовження на стор. 18.

С.П. Пасечніков, д. мед. н., професор, завідувач кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України», Я.М. Клименко, к. мед. н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Сучасні аспекти лікування інфекцій сечових шляхів

Продовження. Початок на стор. 16.

спори *Clostridium difficile* не чутливі до стандартних дезінфектантів, а можуть лише бути зниженими хлоровмісними сполуками. Пацієнт повинен бути ізолюваний. Вкотре не рекомендується лікування ББ, призначення фторхінолонів при неускладнених ІСШ, і в цілому слід уникати недоцільного застосування антибактеріальних препаратів [21].

У реаліях нашої країни раціональна антибіотикотерапія ускладнюється через цілу низку факторів. Рекомендації ЄАУ не містять доказових даних щодо антибактеріальної терапії в нашій та деяких сусідніх країнах. В Україні не проводиться системний моніторинг антибіотикорезистентності ані мікрофлори, ані госпітальної інфекції. Крім того, деякі препарати, що входять до рекомендацій (наприклад, півмецилінам), взагалі відсутні на українському фармацевтичному ринку навіть у вигляді генериків. Отже, що нам залишається на сьогоднішній день? Необхідні ретельний контроль за призначенням антибактеріальних препаратів (наявність показань, уникнення недоцільного емпіричного застосування, чітке дотримання термінів лікування), забезпечення моніторингу

випадків резистентності, застосування за можливості альтернативних лікарських засобів (імунотерапія, фітотерапія).

Таким чином, ІСШ залишаються складною проблемою в урологічній практиці, що пов'язано з наявністю ускладнених форм патології, необхідністю інвазивної діагностики, інструментального та хірургічного лікування, протидії госпітальній інфекції. Тому все це потребує безперервного спостереження за процесом, постійного прогнозування стану резистентності мікрофлори та запобігання критичним ситуаціям, а також підвищення рівня знань і практичних навичок з усіх зазначених аспектів діяльності лікарів-урологів.

Література

1. Янковський Д.С., Широкобов В.П., Дымент Г.С. Микробиом. – Київ, 2017.
2. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R., Rice J.C., Schaeffer A., Hooton T.M. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 2005; 40: 643-654.
3. Bonkat G., Pickard R., Bartoletti R. et al. Urological Infections. EAU Guidelines. Copenhagen, 2018.
4. Salvador E., Wagenlehner F., Kohler C.D. et al. Comparison of asymptomatic bacteriuria Escherichia coli isolates from healthy individuals versus those from hospital patients shows that long-term bladder colonization selects for attenuated virulence phenotypes. Infect Immun. 2012 Feb; 80 (2): 668-678.

5. Wullt B., Sundén F. Asymptomatic bacteriuria with the model strain Escherichia coli 83972 protects against symptomatic urinary tract infections. In: Naber K.G., Schaeffer A.J., Heyns C., Matsumoto T., Shoskes D., Björklund-Johansen T.E., eds. Urogenital infections. Arnhem, Netherlands: European Association of Urology-International Consultation on Urological Diseases, 2010: 314-318.
6. Hansson S., Caugant D., Jodal U., Svanborg-Eden C. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: I – Stability of urinary isolates. BMJ 1989; 298: 853-855.
7. Cai T. et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? Clin Infect Dis. 2012; 55 (6): 771-777.
8. Harding G.K. et al. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. N Engl J Med. 2002; 347 (20): 1576-1583.
9. Boscia J.A. et al. Therapy vs no therapy for bacteriuria in elderly ambulatory nonhospitalized women. JAMA. 1987; 257 (8): 1067-1071.
10. Abrutyn E. et al. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? Ann Intern Med. 1994; 120 (10): 827-833.
11. Abrutyn E. et al. Does treatment of asymptomatic bacteriuria in older ambulatory women reduce subsequent symptoms of urinary tract infection? J Am Geriatr Soc. 1996; 44 (3): 293-295.
12. Nicolle L.E. et al. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. Am J Med. 1987; 83 (1): 27-33.
13. Nicolle L.E. et al. Bacteriuria in elderly institutionalized men. N Engl J Med. 1983; 309 (23): 1420-1425.
14. Potts L. et al. A double-blind comparative study of norfloxacin versus placebo in hospitalised elderly patients with asymptomatic bacteriuria. Arch Gerontol Geriatr. 1996; 23 (2): 153-161.
15. Renneberg J. et al. Single-day treatment with trimethoprim for asymptomatic bacteriuria in the elderly patient. J Urol. 1984; 132 (5): 934-935.
16. Nicolle L.E. Urinary tract infections in patients with spinal injuries. Curr Infect Dis Rep. 2014; 16 (1): 390.
17. Wullt B. et al. Bladder, bowel and bugs-bacteriuria in patients with intestinal urinary diversion. World J Urol. 2004; 22 (3): 186-195.
18. Grabe M. et al. The effect of a short antibiotic course in transurethral prostatic resection. Scand J Urol Nephrol. 1984; 18(1):37-42.
19. Grabe M. et al. Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. Eur J Clin Microbiol 1987; 6 (1):11-17.
20. Beerepoot M.A. et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Urol. 2013; 190 (6): 1981-1989.
21. Heinlen J.E., Salinas L., Cookson M.S. Clostridium difficile Infection in Contemporary Urologic Practice Urology. 2018; 111: 23-27.
22. Tanner J. et al. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. Cochrane Database Syst Rev. 2011: CD004122.
23. Arnold A. et al. Preoperative Mechanical Bowel Preparation for Abdominal, Laparoscopic, and Vaginal Surgery: A Systematic Review. J Minim Invasive Gynecol 2015; 22 (5): 737-752.
24. Guenaga K.F. et al. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2011: CD001544.
25. Dumville J.C. et al. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2015: CD003949.
26. Calvert J.K., Holt S.K., Mossanen M. et al. Use and outcomes of extended antibiotic prophylaxis in urological cancer surgery. J Urol. 2014; 192 (2): 425-429.
27. Viers B.R., Cockerill P.A., Mehta R.A., Bergstralh E.J., Krambeck A.E. Extended antimicrobial use in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy and associated antibiotic related complications. J Urol. 2014; 192: 1667-1672.
28. Kim S.P., Shah N.D., Karnes R.J. et al. The implications of hospital acquired adverse events on mortality, length of stay and costs for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. J Urol. 2012; 187: 2011-2017.
29. Large M.C., Kiriluk K.J., DeCastro G.J. et al. The impact of mechanical bowel preparation on postoperative complications for patients undergoing cystectomy and urinary diversion. J Urol. 2012; 188: 1801-1805.
30. Liu N.W., Shatagopam K., Monn M.F. et al. Risk for Clostridium difficile infection after radical cystectomy for bladder cancer: analysis of a contemporary series. Urol Oncol. 2015; 33 (12): 503.e17-22.
31. Pariser J.J., Anderson B.B., Pearce S.M. et al. The effect of broader, directed antimicrobial prophylaxis including fungal coverage on perioperative infectious complications after radical cystectomy. Urol Oncol. 2016; 34 (3): 121.e9-14.
32. Krasnow R.E., Mossanen M., Koo S. et al. Prophylactic antibiotics and postoperative complications for radical cystectomy: a population based analysis in the United States. J Urol. 2017; 198 (2): 297-304.

3v

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки з зручним для Вас способом: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28, (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 375 грн;
- на 6 місяців – 750 грн;
- на 12 місяців – 1500 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/п 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство,

гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн,

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія,

гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія,

тиреїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія,

гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн

на півріччя – 170 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, р/п 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія,

ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 510 грн,

на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія,

психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн,

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія,

алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн,

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія,

травматологія»

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн,

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія,

нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 255 грн

www.health-ua.com

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: +380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

Значення варикоцеле серед причин порушень дітородної здатності у чоловіків із безпліддям у шлюбі

У статті викладено сучасні відомості про варикоцеле. Представлено результати дослідження щодо частоти цього захворювання у пацієнтів із непліддям у шлюбі як причини порушень фертильності, додаткових факторів негативного впливу на генеративну здатність за цієї патології. Запропоновано медичні заходи з профілактики репродуктивних розладів при варикоцеле.

Безпліддя в шлюбі — одна з найважливіших проблем охорони здоров'я суспільства [35], патологія, що має величезне не тільки медико-біологічне, а й соціальне і демографічне значення для багатьох країн світу [7, 30].

Неможливість народження дитини є одним із найдраматичніших моментів для подружжя, причиною болісних душевних переживань і важких випробувань для подружнього союзу. Дуже часто непліддя призводить до психічного та соціального дискомфорту, знижує соціальну адаптацію, професійну активність та збільшує кількість розлучень; веде до розвитку комплексу неповноцінності та психосексуальних розладів [2, 25, 34].

За умов економічної нестабільності, бойових дій, падіння народжуваності, високого рівня смертності та старіння населення проблема безплідного шлюбу набуває особливого соціального значення [8, 11, 27, 31]. Рівень непліддя в країні, що сягає 15%, є критичним і набуває державного значення, оскільки веде до погіршення демографічних показників у регіоні [35].

В Україні, згідно зі статистичними даними, демографічна ситуація з кожним роком погіршується, що є наслідком глибокої соціально-економічної кризи. Кількість подружніх пар, які б хотіли, але не можуть мати дитину, становить нині 20% [9]. Отже, проблема безплідного шлюбу є дуже важливою для нашої країни.

Сучасні фахівці стверджують, що в розвитку непліддя порушення фертильності у чоловіків і жінок відіграють приблизно однакову роль [1, 20, 26, 28]. У багатьох країнах чоловічій складовій цього патологічного процесу приділяється пильна увага [19, 22, 24, 30, 32].

До негативного впливу на генеративну здатність у чоловіків призводять різні захворювання статевих органів; ендокринні, імунні, генетичні порушення; фактори зовнішнього середовища; нездоровий спосіб життя тощо [1, 4, 12, 19, 26, 28, 30, 32].

Однією з найбільш частих причин чоловічого непліддя, особливо в країнах Заходу, вважається варикоцеле [15, 18, 19, 22, 30, 33].

Варикоцеле — це варикозне розширення вен лозоподібного сплетіння калитки; патологія, при якій спостерігається зворотний кровотік по внутрішній сім'яній вені (венах), що призводить до порушення функції яєчка та його придатка. Розвиток захворювання пов'язують із відсутністю або дисфункцією венозних клапанів [18]. Інші ланки патогенезу варикоцеле й досі є предметом дискусій [17].

Варикоцеле — захворювання, що здебільшого має безсимптомний перебіг [13, 18], починає виявлятися у хлопчиків після 10-11 років; у міру статевого розвитку частота його зростає і після завершення визрівання виходить на плато [18]. За даними різних літературних джерел, у загальній

популяції дорослих чоловіків ця патологія діагностується у 8-23% осіб [12, 13, 17]. Серед чоловіків із безпліддям варикоцеле зустрічається в 15-40% випадків, що значно частіше, ніж у загальній популяції [12, 13, 19, 22]. Ще більш часто (до 70-80%) варикоцеле спостерігається при вторинному неплідді [12, 18].

Згідно з даними клінічних спостережень, варикоцеле протягом багатьох років вважали лівобічною патологією. Її виникнення ліворуч пояснювали гіршими гемодинамічними умовами в лівій сперматичній вені в порівнянні з правою (права сперматична вена впадає безпосередньо в нижню порожнинну вену, тоді як ліва — в ниркову вену, ще й під прямим кутом). З появою останнім часом нових методів дослідження і зокрема ультразвукового кольорового доплерівського сканування було встановлено, що варикоцеле — захворювання білатеральне [21]. За даними Y. Gat, при використанні цього діагностичного методу варикоцеле праворуч виявляється у 86% чоловіків із непліддям [21]. Водночас при проведенні лише фізикального обстеження, у т. ч. із пробєю Вальсальви, у 92% випадків встановити правобічне варикоцеле було неможливо [21].

Ще до недавнього часу питання про роль варикоцеле у виникненні чоловічого безпліддя було дискусійним. На сьогодні варикоцеле, й особливо його безсимптомні форми, вважають причиною непліддя за наявності патологічних змін еякуляту. До того ж відмічають, що варикоцеле слід підозрювати у всіх пацієнтів із патоспермією, включаючи азооспермію [18]. Оскільки за допомогою огляду та пальпації вдається виявляти лише виражені зміни судин калитки, для найбільш точної діагностики рекомендують використовувати контактну скротальну термографію в поєднанні з доплерівською ультрасонографією [18, 21].

Порушення еякуляту при варикоцеле характеризуються олігозооспермією, астенозооспермією, тератозооспермією та різними комбінаціями їх поєднання; випадки азооспермії трапляються відносно рідко [3, 18]. Вираженого взаємозв'язку між ступенем розширення вен (за клінічними даними) і показниками якості сперми не спостерігається [12, 13].

Порушення сперматогенезу при варикоцеле збільшуються з віком [17, 18], що є свідченням того, що з часом зниження фертильності при варикоцеле прогресує [12, 13].

При порушенні фертильності, пов'язаній з варикоцеле, може спостерігатися також відносно низька концентрація тестостерону в крові, що вказує на зниження секреторної активності клітин Лейдіга [18]. Продукція тестостерону у чоловіків старшого віку при варикоцеле зменшується більш швидко, що може призвести до передчасної андропаузи і статевої дисфункції [18].

Патогенез чоловічого безпліддя при варикоцеле головним чином пов'язують із підвищенням інтраскротальної температури, а також із порушеннями гемодинаміки у яєчку, гонадотоксичним впливом рефлюксу метаболітів із наднирників і нирок внаслідок ретроградного кровотоку з ниркової вени у внутрішню сім'яну, надлишковим виробленням активних радикалів кисню в спермі та зниженням антиоксидантного захисту, аутоімунними реакціями проти сперматозоїдів і, можливо, іншими механізмами [12, 15-17, 22, 23, 29, 33, 36].

Згідно з показниками державних статистичних звітів, в Україні розповсюдженість чоловічої складової у безплідному шлюбі у 4-5 разів менша за жіночу [5, 7, 14]. Дані про непліддя у чоловіків в окремих регіонах країни є дуже неоднорідними та суперечливими [5, 6]. Варто зазначити, що якщо причини непліддя у жінок і шляхи їх усунення в статистичних звітах МОЗ України висвітлено достатньо детально, то інформація про причини безпліддя у чоловіків та шляхи їх подолання фактично відсутня [5, 7].

Мета дослідження — встановити частоту і значення варикоцеле як причини порушень чоловічої дітородної здатності при безплідді у шлюбі.

Матеріали та методи дослідження

Стан репродуктивного здоров'я було вивчено у 1103 чоловіків із безпліддям у шлюбі, які звернулися по медичну допомогу до Українського державного інституту репродуктології (УДІР) НМАПО імені П.Л. Шупика у 2010-2015 роках.

Пацієнти відбиралися з 11 областей України, а також із АР Крим. Майже половина (53,9%) обстежених хворих проживали в м. Києві, в обласних центрах України мешкало 32,5%, у містах районного значення — 8,3% і лише 5,3% чоловіків — у невеликих містечках або селах. Переважна більшість (89,9%) осіб мала середню спеціальну, вищу або незакінчену вищу освіту.

У 463 пар причину безпліддя раніше встановлено не було, зокрема не було визначено генеративну здатність чоловіків (І група). На нашу думку, показники фертильності в осіб цієї групи можна розцінювати як такі, що відображають стан репродуктивного здоров'я чоловіків із непліддям у шлюбі в Україні.

У 640 пар причиною безпліддя було визнано трубно-перитонеальну патологію у жінок — двобічну непрохідність або відсутність обох маткових труб (ІІ група). Ці подружжя було спрямовано до УДІР для лікування непліддя методом простого запліднення *in vitro* (IVF) в межах державної програми, яка передбачала відсутність порушень репродуктивної функції у чоловіків. Це мало бути підтверджено певним обстеженням і, зокрема, наявністю нормальних показників спермограми.



М.В. Поворознюк

Чоловіки ІІ групи здебільшого вважали себе здатними до батьківства. Особливо наполягали на цьому ті з них, у кого раніше (в теперішньому чи попередніх шлюбах) були діти або їхні дружини (партнерки) вагітніли. Проте при проведенні контрольного дослідження сперми у цих осіб часто виявлялися ті чи інші відхилення параметрів еякуляту, що спонукало до визначення стану їх репродуктивного здоров'я додатково.

Вік чоловіків І групи становив від 23 до 61 року, ІІ групи — від 21 до 56 років; середній вік — $33,1 \pm 0,29$ і $34,1 \pm 0,24$ року відповідно ($p > 0,05$).

Більшість чоловіків як І групи (75,6%), так і ІІ (70,3%) перебували у першому шлюбі. У І групі у теперішньому шлюбі частіше спостерігалось первинне безпліддя (у 79,5% випадків), тоді як вторинне — лише у 20,5% ($p < 0,05$). У ІІ групі первинне і вторинне безпліддя зустрічалося з однаковою частотою, у 53,0 і 47,0% відповідно ($p > 0,05$). Тривалість безпліддя в теперішньому шлюбі в І групі становила щонайбільше 19 років, у ІІ групі — 17 років. У великій кількості пацієнтів (у 43,2% у І групі і у 64,3% у ІІ групі [$p < 0,05$]) непліддя спостерігалось 4 роки і більше, тобто було таким тривалим, коли зачаття без медичної допомоги стає малоімовірним. Це було наслідком як пізніх звернень подружніх пар по медичну допомогу, так і відсутності ефекту від лікування, яке частина з них отримувала.

Для визначення стану чоловічого репродуктивного здоров'я проводилися:

- детальний збір анамнезу у подружньої (партнерської) пари й окремо у чоловіків;
- загальний огляд та фізикальне обстеження статевих органів чоловіків;
- мікроскопічне дослідження еякуляту;
- мікроскопія уретрального зіб'їрку і секрету простати, бактеріологічний посів сперми та спеціальні дослідження для виявлення внутрішньоклітинних збудників — хламідії, уреоплазми, мікоплазми (полімеразно-ланцюгова реакція, культуральне дослідження, імуноферментний аналіз);
- трансректальне ультразвукове дослідження (УЗД) простати, УЗД органів калитки з доплерографією її судин;
- гормональні дослідження для визначення в сироватці крові вмісту тестостерону (вільного і загального), фолікуло-стимулюючого і лютеїнізуючого гормонів, пролактину та естрадіолу (імуноферментний аналіз, імунохімічне дослідження з електролюмінісцентною детекцією).

Статистичну обробку результатів дослідження виконували за допомогою програми Statistica 6,0 із визначенням основних варіаційних показників: середньої величини (M), середньої похибки (m). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критеріїв Стюдента або Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення

На основі проведеного мікроскопічного дослідження еякуляту встановлено, що порушення фертильності у чоловіків із непліддям у шлюбі в популяції країни (за результатами обстежених I групи) мають місце у 47,5% випадків [11]. Отримані дані є значно вищими за існуючі офіційні й указують на необхідність дбати про стан репродуктивного здоров'я у чоловіків на державному рівні не менш пильно, ніж у жінок.

Порушення дітородної здатності у чоловіків із безпліддям у шлюбі, причиною якого вважалася трубно-перитонеальна патологія у жінок (II група), виявлено у 33,6% осіб. З одного боку цей показник вказує на низький рівень обстеження таких пацієнтів, а з іншого — на часті генеративні розлади у чоловіків і за умов жіночого безпліддя.

В осіб I групи варикоцеле було діагностовано у 23,5% випадків. У більшості з них (94,5%) було встановлено захворювання I і II ступенів, у 5,5% — III ступеня.

Варикоцеле як єдина патологія органів сечостатевої системи траплялась в 11,6% обстежених. У 11,9% осіб поряд із варикоцеле було діагностовано іншу патологію. У 4,3% випадків зустрічалося поєднання варикоцеле з інфекційно-запальними захворюваннями і переважно з хронічним простатитом. У 6,7% випадків поряд із варикоцеле були інші незапальні ураження — сперматоцеле, водянка оболонки яєчка, оперована пахвинна кила тощо. У 0,9% випадків варикоцеле поєднувалося із запальною і незапальною патологією статевих органів.

Лише у 32,1% чоловіків варикоцеле було виявлено ще до звернення до УДІР. Дві третини з них перенесли оперативне лікування варикоцеле. Проте нерідко (у 29,2% випадків) у прооперованих пацієнтів патологічний процес рецидивував. І хоча оперативне втручання є фактично єдиним методом лікування варикоцеле, слід зауважити, що навіть його успішне проведення (усунення варикоцу) не завжди може позитивно впливати на стан репродуктивного здоров'я чоловіків та забезпечувати стає поліпшення показників спермограми протягом тривалого часу, тобто гарантувати відновлення фертильності.

У 67,9% обстежених варикоцеле вперше було встановлено нами на підставі характерних змін калитки, виявлених при проведенні фізикального обстеження, та/або доплерографії. Низький рівень діагностики цього захворювання до звернення до УДІР був зумовлений, з одного боку, безсимптомним або малосимптомним його перебігом, а з іншого — дуже рідкими або неякісними профілактичними оглядами чоловіків. Підтвердженням цього є те, що лише 9,4% осіб із вперше виявленим нами варикоцеле відмічали дискомфорт та інколи нестерпний ниючий, тягнучий біль у ділянці калитки, що здебільшого виникав на фоні фізичного навантаження. У поодиноких випадках пацієнтів турбувала наявність розширення вен калитки тільки як косметичний дефект. Усе це не спонукало чоловіків до звернення по медичну допомогу. Варто зазначити, що у 40,5% осіб із вперше виявленим варикоцеле профілактичний огляд із пальпацією органів калитки взагалі ніколи раніше не проводився.

Подальший аналіз показав, що у чоловіків із безплідним шлюбом в країні (за результатами спермограм осіб I групи) варикоцеле як єдине захворювання сечостатевої системи є причиною порушень репродуктивної функції у 15,0% випадків.

У 10,9% пацієнтів із непліддям у шлюбі чинником генеративних розладів виступає

варикоцеле у поєднанні з інфекційно-запальними ураженнями уrogenітальної сфери. Проведення протизапальної терапії у цих осіб призводить зазвичай до покращення показників спермограми або навіть до їх нормалізації, що свідчить про суттєвий негативний вплив на стан чоловічої фертильності не тільки варикоцеле, а й запальної патології.

Частою причиною порушень дітородної здатності у чоловіків за безпліддя у шлюбі (у 10,4% випадків) є також поєднання варикоцеле з іншими незапальними ураженнями. Однак виокремити внесок як варикоцеле, так й інших захворювань у розвиток репродуктивної неспроможності є маломожливим.

У пацієнтів із варикоцеле, а також із його поєднанням із запальною та незапальною патологією сечостатевої системи порушення фертильності здебільшого є граничного (47,5%) та субфертильного (40,0%) рівнів. Виражені зміни відмічаються у 12,5% чоловіків. Генеративні порушення мають місце в осіб як із неоперованим, так і з оперованим варикоцеле.

Таким чином, варикоцеле та його поєднання із запальними і незапальними захворюваннями уrogenітальної системи є частою причиною негативного впливу на стан репродуктивного здоров'я чоловіків із непліддям у шлюбі в Україні.

У пацієнтів із безпліддям у шлюбі, причиною якого вважалася тільки трубно-перитонеальна патологія у жінок (II група), варикоцеле було визначено у 10,6% випадків. Варикоцеле як єдине ураження сечостатевої системи виявлено у 7,2% осіб, у поєднанні з іншими запальними і незапальними захворюваннями — у 3,4%. Варикоцеле як єдину патологію уrogenітальної сфери визнано причиною зниження репродуктивного потенціалу у 15,8% чоловіків цієї групи; варикоцеле у поєднанні із запальними ураженнями — у 7,5%; поєднання варикоцеле із незапальною патологією — у 3,3%.

Отримані дані вказують на те, що за непліддя у шлюбі, причиною якого вважається тільки трубно-перитонеальна патологія у жінок, нерідко мають місце порушення чоловічої фертильності, зумовлені варикоцеле або його поєднанням з іншими захворюваннями сечостатевої системи.

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що у чоловіків із безпліддям у шлюбі і варикоцеле (за даними I і II груп) генеративні розлади трапляються лише у 74,0% випадків (підгрупа P), тоді як у 26,0% випадків дітородна функція збережена (підгрупа N). Це спонукало нас до пошуку вірогідних додаткових причин негативного впливу на стан чоловічої фертильності при варикоцеле. Для цього в кожній із зазначених підгруп підраховували і зіставили ряд інших факторів, що могли б порушувати фертильність, а саме: наявність інфекційно-запальної та неінфекційної патології сечостатевої системи, перенесення раніше уrogenітальної інфекції, вік, паління тощо.

Визначено, що у хворих на варикоцеле додатковими факторами негативного впливу на репродуктивний потенціал є інфекційно-запальні захворювання сечостатевих органів, паління, а також вік понад 40 років.

Так, у чоловіків підгрупи P інфекційно-запальні ураження статевих органів (хронічний простатит, хронічний простатит і хронічний епідидиміт, тільки хронічний епідидиміт) діагностовано в 26,0% випадків; у пацієнтів із підгрупи N інфекційно-запальної патології не виявлено (p<0,05). Тютюнопаління як єдиний додатковий фактор негативного впливу на стан фертильності в підгрупі N зустрічалося у 4,3% випадків, тоді як у підгрупі P — у 19,0% (p<0,05). У 18,9% осіб із підгрупи P вік становив 42-46 років; у 9,9% чоловіків

старший вік був єдиним додатковим фактором негативного впливу на дітородну здатність; у підгрупі N обстежених віком понад 40 років не було (p<0,05).

Проведене дослідження дає підстави визначити ряд заходів щодо надання медичної допомоги цій категорії пацієнтів.

Враховуючи поширеність варикоцеле як причини розвитку інфертильності у чоловіків, а також переважно безсимптомний перебіг цього захворювання, для своєчасного його виявлення необхідно регулярно проводити планові профілактичні огляди чоловічого населення урологом починаючи з 13-14 років.

Для збереження дітородної функції особам із варикоцеле передусім слід суворо забороняти паління.

При диспансерному нагляді за чоловіками з варикоцеле обов'язково слід звертати увагу на можливу наявність у них інфекційно-запальних захворювань статевих органів, а у разі їх виявлення — здійснювати відповідну терапію. Це допоможе зберегти фертильність не лише у чоловіків, а й у їхніх статевих партнерок і дружин.

Особам із варикоцеле доцільно рекомендувати (за можливості) вступ до шлюбу та народження дитини до 40 років. Перед цим бажано проводити неодноразове дослідження еякуляту, а за наявності патоспермії — більш детальне обстеження.

У пацієнтів із безпліддям у шлюбі та явищами патоспермії неясного генезу для діагностики (виключення) варикоцеле слід обов'язково проводити доплерометрію судин калитки.

У разі варикоцеле як єдиної або головної причини патоспермії необхідне хірургічне лікування цього захворювання. При вирішенні питання щодо доцільності хірургічного лікування варикоцеле слід за можливості усунути супутні захворювання та інші причини негативного впливу на чоловічу репродуктивну здатність. Показано також за необхідності й лікування жінки.

Висновки

В Україні варикоцеле є причиною порушень дітородної здатності у чоловіків із непліддям у шлюбі у 15,0% випадків.

У 10,9% осіб із безплідним шлюбом до генеративних розладів призводить варикоцеле в поєднанні із запальними захворюваннями уrogenітальної системи; у 10,4% пацієнтів — варикоцеле в поєднанні з іншою незапальною патологією статевих органів.

Варикоцеле, а також його поєднання з іншими ураженнями сечостатевої системи часто спричиняє зниження репродуктивної здатності й у чоловіків із неплідним шлюбом у разі трубно-перитонеальної патології у жінок.

Додатковими факторами негативного впливу на фертильність при варикоцеле є інфекційно-запальна патологія уrogenітальної сфери, паління, а також вік понад 40 років.

Запропоновано медичні заходи з профілактики порушень репродуктивного здоров'я чоловіків із варикоцеле.

Література

1. Божедомов В.А. Андрологические аспекты организации помощи бездетным парам. — Вестник урологии. — 2015. — № 1. — С. 24-34.
2. Ворник Б.М. Психологические аспекты бесплодного брака. — Здоровье мужчины. — 2012. — № 4. — С. 146-149.
3. Гамидов С.И. и др. Современный подход к терапии мужского бесплодия у больных с варикоцеле. Терапевтический архив. — 2012. — Т. 84. — № 10. — С. 56-61.
4. Горпинченко И.И. Мужчина в XXI веке. Сексологические и андрологические аспекты. — Здоровье мужчины. — 2012. — № 4. — С. 15-18.
5. Горпинченко И.И., Никитин О.Д. Бесплодный брак в Украине. Новые реальности. — Здоровье мужчины. — 2010. — № 3. — С. 184-190.
6. Горпинченко И.И. та ін. Чоловіче безпліддя в Україні: статистика та тенденції. — Здоровье мужчины. — 2012. — № 4. — С. 132-141.

7. Горпинченко И.И. и др. Мужское бесплодие: этиология, патогенез, классификация, диагностика и методы лечения. — Днепр: ООО «Акцент ПП», 2016. — 344 с.
8. Злотников А.Г. Демографические идеи и концепции. — Минск: Право и экономика, 2014. — 388 с.
9. Копков В.С., Цанько И.И. Допоміжні репродуктивні технології у вирішенні демографічних проблем. Правові аспекти. — Медичні аспекти здоров'я жінки. — 2013. — № 4 (68). — С. 55-57.
10. Костев Ф.І. та ін. Стан репродуктивної функції хворих із розширенням вен сім'яного канатика. — Здоровье мужчины. — 2012. — № 3. — С. 118.
11. Крімер Б.О. Вплив на народжуваність воєнних конфліктів останніх десятиліть у країнах Європи. — Демографія та соціальна економіка. — 2015. — № 1 (23). — С. 127-136.
12. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. — М.: Эксмо, 2009. — 240 с.
13. Тиктинский О.Л. и др. Андрология. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 576 с.
14. Юзько О.М. та ін. Стан та перспективи використання допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні. — Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2012. — Т. II. — № 4 (6). — С. 26-30.
15. Agarwal A. et al. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1. Nat Rev Urol. — 2012. — Vol. 9 (12). — P. 678-690.
16. Bagheri V. et al. Elevated levels of S100A12 in the seminal plasma of infertile men with varicocele. Int Urol Nephrol. — 2016. — Vol. 48(3). — P. 343-347.
17. Colpi G.M. et al. Нарушения артериального и венозного кровотока. Сексуальная дисфункция и варикоцеле. Клиническая андрология: под ред. В.-Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 431-442.
18. Comhaire F., Mahmoud A. Варикоцеле. Клиническая андрология: под ред. В.-Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 105-109.
19. Dochle G.R. et al. Мужское бесплодие: пер. К.А. Ширанов: науч. ред. А.С. Ахопан. Европейская ассоциация урологов, 2011. — 68 с.
20. Eisenberg M.L. et al. Frequency of the male infertility evaluation: data from the national survey of family growth. J Urol. — 2013. — Vol. 189(3). — P. 1030-1034.
21. Gat Y., Gornish M. Инструментальные методы исследования, цветное доплеровское сканирование и термография в диагностике рефлюкса при варикоцеле. Клиническая андрология: под ред. В.-Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 562-570.
22. Hamada A. et al. Varicocele and Male Infertility. Current Concepts, Controversies and Consensus. Springer International Publishing, 2016. — 107 p.
23. Jin G. et al. Increased Level of c-kit in Semen of Infertile Patients with Varicocele. Urol J. — 2017. — Vol. 14 (2). — P. 3023-3027.
24. Jungwirth A. (Chair) et al. Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology, 2015. — 42 p.
25. Koochaksaraei F.Y. et al. Mental Health and Its Socio-Demographic Predictors in Male Partner of Iranian Infertile Couples. Issues Ment Health Nurs. — 2016. — Vol. 37(8). — P. 563-568.
26. Lee L.K., Foo K.Y. Recent insights on the significance of transcriptomic and metabolomic analysis of male factor infertility. Clin Biochem. — 2014. — Vol. 47(10-11). — P. 973-982.
27. Mascarenhas M.N. et al. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. PLoS Med. 2012. 9 (12). P. e1001356.
28. Miyamoto T. et al. Male infertility and its causes in human. Adv Urol. 2012. ID384520. URL: http://dx.doi.org/10.1155/2012/384520.
29. Mostafa T. et al. Seminal miRNA Relationship with Apoptotic Markers and Oxidative Stress in Infertile Men with Varicocele. Biomed Res Int. 2016. Vol. 2016. ID4302754. URL: http://dx.doi.org/10.1155/2016/4302754.
30. Nieschlag E. Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. — 629 p.
31. Polis C.B. et al. Estimating infertility prevalence in low-to-middle-income countries: an application of a current duration approach to Demographic and Health Survey data. Hum Reprod. — 2017. — Vol. 32 (5). — P. 1064-1074.
32. Schill W.B., Comhaire F.H., Hargreave T.V. Андрология: определение, клинические аспекты и распространенность андрологических нарушений. Клиническая андрология: под ред. В.-Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 19-23.
33. Sigman M. There is more than meets the eye with varicoceles: current and emerging concepts in pathophysiology, management, and study design. Fertil Steril. 2011. — Vol. 96 (6). — P. 1281-1282.
34. Wischmann T., Thorn P. Male infertility: what does it mean to men? New evidence from quantitative and qualitative studies. Reprod Biomed Online. — 2013. — Vol. 27(3). — P. 236-243.
35. World Report on Disability. World Health Organization, World Bank Group. Geneva, 2011. — 327 p.
36. Zeinali M. et al. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the seminal plasma of infertile men suffering from varicocele. Andrologia. — 2016. — P. 1-4.

Лечение ненейрогенных симптомов нарушенного мочеиспускания у мужчин, включая доброкачественную простатическую обструкцию

Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологии*

Симптомы нарушенного мочеиспускания (СНМ) являются частой жалобой у взрослых мужчин. Они оказывают серьезное влияние на качество жизни и приводят к значительным экономическим затратам. Настоящие рекомендации представляют собой руководство, основанное на доказательствах, по обследованию и лечению мужчин в возрасте 40 лет и старше с различными ненейрогенными формами СНМ. Представляем вашему вниманию основные фрагменты рекомендаций по консервативной (медикаментозной) терапии СНМ, разработанные специалистами Европейской ассоциации урологии. Перевод К.А. Ширанова.

Цели и задачи

Понимание нижних мочевыводящих путей как единого функционального отдела и многофакторная этиология связанных с ними симптомов подразумевают, что в настоящее время основной акцент сделан скорее на СНМ, чем на доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации представляют собой наилучшие данные, доступные экспертам на момент публикации. Тем не менее настоящие рекомендации не всегда позволят получить наилучший результат. Они никогда не смогут заменить клинический опыт при определении тактики лечения для отдельного пациента, а, скорее, помогут сделать выбор подходов с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациента. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

Консервативное лечение

Динамическое наблюдение (ДН)

Многие мужчины с СНМ не настолько обеспокоены своими симптомами, чтобы им требовалось медикаментозное или хирургическое лечение. Всех пациентов с СНМ необходимо обследовать до назначения любого вида лечения для оценки тяжести СНМ и разделения между подавляющим большинством больных с так называемыми неосложненными СНМ, которые не несут угрозы жизни, и более редкими пациентами с осложненными СНМ. ДН считается приемлемым вариантом для многих мужчин с невыраженными симптомами, поскольку только у части из них на фоне отсутствия лечения могут развиться острая задержка мочи (ОЗМ) и такие осложнения, как почечная недостаточность или камни [117, 118], а у других мужчин симптоматика остается стабильной при наблюдении в течение года [120].

В исследовании, в котором сравнивали ДН и трансуретральную резекцию предстательной железы (ТУРПЖ) у мужчин с СНМ умеренной степени, показано, что в группе хирургического лечения лучше сохранялась функция мочевого пузыря (скорость

мочеиспускания и объем остаточной мочи), особенно у больных с высокой обеспокоенностью симптомами. При этом 36% пациентов за пять лет перешли в группу ТУРПЖ, а 64% больных были удовлетворены ДН [121, 122]. Самыми сильными прогностическими факторами неэффективности ДН являются увеличение беспокойства симптомами и объемом остаточной мочи (ООМ). Поэтому для ДН подходят мужчины с неосложненными СНМ легкой/умеренной степени, которые не обеспокоены своими симптомами.

Поведенческая терапия и рекомендации по диете

Динамическое наблюдение обычно включает следующие компоненты:

- обучение (по заболеванию);
- заверение больного в том, что расстройство мочеиспускания не связано с раком;
- периодический мониторинг;
- рекомендации по образу жизни [119, 120, 123, 124];
- уменьшение потребления жидкости в определенные периоды для снижения частоты мочеиспускания в наименее приемлемое время (на ночь или перед походом в общественные места);
- избегание или коррекция потребления кофеина и алкоголя, которые могут оказывать диуретический и ирритативный эффект, тем самым увеличивая диурез и частоту мочеиспускания и усиливая urgency и ноктурию;
- использование техники расслабленного и двойного мочеиспускания;
- массаж бульбозного отдела уретры для профилактики постмиктурического подкапывания;
- техники прерывания, например сжатие головки полового члена, дыхательные упражнения, сдавление промежности и психологические приемы, чтобы не думать о мочевом пузыре и туалете, чтобы лучше контролировать накопительные симптомы;
- тренировка мочевого пузыря, которая помогает сдерживать позыв, когда появляется сенсорная urgency, для увеличения вместимости мочевого пузыря и времени между мочеиспусканиями;
- пересмотр препаратов и оптимизация времени приема или замена препаратов на другие с меньшим числом

побочных эффектов со стороны мочевыводящих путей; эти рекомендации особенно применимы к диуретикам;

- предоставление необходимой помощи при наличии нарушений движений кисти, подвижности или ментального статуса;
- лечение запоров.

В настоящее время получены данные с уровнем доказательности 1b о том, что самостоятельное ведение как часть ДН уменьшает выраженность симптомов и прогрессирование заболевания [123, 124]. У мужчин, рандомизированных в группу трех сеансов самостоятельного ведения наряду с ДН, отмечалось более выраженное улучшение симптомов и качества жизни через 3 и 6 мес, чем у пациентов в группе только ДН. Через 12 мес эти различия сохранялись [123].

Практические вопросы

Компоненты самостоятельного ведения отдельно не изучались. Вышеперечисленные компоненты рекомендаций по образу жизни получены из официальной методологии консенсуса [125]. Требуются дальнейшие исследования в этой области.

Рекомендации	УД	СР
Пациентам с симптомами легкой/умеренной степени можно предлагать динамическое наблюдение	1b	A
Пациентам с СНМ всегда необходимо давать рекомендации по образу жизни до лечения или одновременно с его началом	1b	A
Примечание: УД – уровень доказательности; СР – сила рекомендаций.		

Лекарственная терапия

Антагонисты α-1-адренорецепторов (α-1-блокаторы)

Механизм действия. Альфа-1-блокаторы подавляют действие эндогенно выделяемого норадреналина на гладкомышечные клетки ПЖ и тем самым снижают ее тонус и интравезикальную обструкцию (ИВО) [126]. Тем не менее показано, что α-1-блокаторы оказывают слабое влияние на сопротивление

интравезикального отдела, определяемое уродинамически [127], а улучшение СНМ на фоне лечения слабо коррелирует с обструкцией [128]. В связи с этим могут играть роль другие механизмы.

Доступные препараты включают: альфузозина гидрохлорид (алфузозин); доксазозина мезилат (доксазозин); силодозин; тамсулозина гидрохлорид (тамсулозин); теразозина гидрохлорид (теразозин). Альфа-блокаторы имеют различные формы дозирования. Хотя разные формы обладают разной фармакокинетикой и профилем переносимости, они обеспечивают умеренный общий клинический эффект.

Эффективность. Косвенные и ограниченные прямые сравнения показали, что все α-1-блокаторы имеют сопоставимую эффективность при применении в соответствующих дозах [129]. Хотя для достижения максимального улучшения симптоматики требуется несколько недель, статистически значимое преимущество перед плацебо наблюдается уже в первые часы или дни приема [130].

Переносимость и безопасность. Распределение рецепторов в нижних мочевыводящих путях, избирательность по подтипам рецепторов и особенности фармакокинетики обуславливают профиль переносимости каждого из препаратов. К наиболее частым побочным эффектам при приеме α-1-блокаторов относят астению, головокружение и (ортостатическую) гипотензию. Вазодилатирующее влияние наиболее выражено при применении доксазозина и теразозина, но встречается гораздо реже при приеме альфузозина и тамсулозина [135]. Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или сопутствующей терапией вазоактивными препаратами могут быть восприимчивы к вазодилатации, индуцированной α-блокаторами [136]. Напротив, частота гипотензии на фоне селективного α-1-блокатора силодозина сравнима с плацебо [137]. В крупном ретроспективном когортном анализе среди мужчин в возрасте >66 лет установлено, что прием α-блокаторов повышает риск падений (отношение риска (ОР) 1,14) или переломов (ОР 1,16), вероятнее всего, вследствие артериальной гипотензии [138].

* Полная версия документа (2017) представлена на сайте www.uroweb.org.

В 2005 году в рамках хирургического лечения катаракты было обнаружено их неблагоприятное воздействие на глаза в виде так называемого синдрома интраоперационной вялости радужной оболочки (intra-operative floppy iris syndrome – IFIS) [139].

Практические вопросы. Альфа-блокаторы, как правило, являются первой линией лекарственной терапии СНМ у мужчин из-за быстрого начала действия, хорошей эффективности и низкой частоты и тяжести нежелательных явлений. При этом α-блокаторы не предотвращают риск развития ОЗМ или необходимости хирургического лечения. Офтальмологи должны знать о применении α-1-блокаторов перед операцией по поводу катаракты. Также необходимо информировать пациентов о риске ортостатической гипотензии при приеме неселективных α-1-блокаторов. Пациентов следует информировать о риске эякуляторной дисфункции на фоне приема α-блокаторов.

Рекомендации	УД	СР
Альфа-блокаторы показаны мужчинам при СНМ умеренной и тяжелой степени	1a	A
Необходимо информировать пациентов о риске побочных эффектов селективных и неселективных α-1-блокаторов	1a	A
Примечание: УД – уровень доказательности; СР – сила рекомендаций.		

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы (5-АР)

Механизм действия. Влияние андрогенов на ПЖ опосредовано дигидротестостероном (ДГТ), который образуется из тестостерона под действием 5-АР, стероидного фермента, связанного с ядром [143]. Этот фермент существует в виде двух изоформ:

- 5-АР 1-го типа, экспрессируемая в небольших количествах и малоактивная в ПЖ, но обеспечивающая основную часть активности фермента в других тканях, например в коже и печени;
- 5-АР 2-го типа, экспрессируемая и действующая главным образом в ПЖ.

Для клинического применения доступны два ингибитора 5-АР: дутастерид и финастерид. Финастерид подавляет только 5-АР 2-го типа, тогда как дутастерид одинаково эффективно подавляет 5-АР 1-го и 2-го типов (двойной ингибитор 5-АР). Ингибиторы 5-АР, действующие путем индуцирования апоптоза эпителиальных клеток ПЖ [144], способствуют уменьшению размера ПЖ на 18-28% и уровня простатспецифического антигена (ПСА) до 50% после 6-12 мес лечения [145]. Средний объем уменьшения ПЖ и снижение уровня ПСА могут быть более выражены после длительного лечения. При длительном приеме финастерида уровень ДГТ снижается примерно на 70%, а при приеме дутастерида – на 95%. При этом концентрация ДГТ в ПЖ на фоне приема обоих ингибиторов 5-АР уменьшается примерно одинаково (на 85-90%).

Эффективность. Клиническая эффективность по сравнению с плацебо наблюдается при длительности лечения минимум 6-12 мес. После 2-4 лет терапии ингибиторами 5-АР у пациентов с СНМ, вызванными увеличением ПЖ, выраженность СНМ (по Международному индексу простатических симптомов – IPSS) уменьшается примерно на 15-30%, объем ПЖ – примерно на 18-28%, а Q_{макс} повышается примерно на 1,5-2,0 мл/с [56, 133, 134, 146-152]. Непрямое сравнение результатов и данные

одного сравнительного исследования свидетельствуют о том, что дутастерид и финастерид в одинаковой степени эффективны при лечении СНМ [145, 153]. Уменьшение выраженности симптомов зависит от исходного размера ПЖ.

Переносимость и безопасность. Наиболее выраженные нежелательные явления ингибиторов 5-АР связаны с сексуальной функцией и включают в себя снижение либидо, эректильную дисфункцию и, реже, нарушение эякуляции, например ретроградную эякуляцию, отсутствие эякуляции или уменьшение объема эякулята [56, 134, 145]. Частота развития сексуальной дисфункции и других неблагоприятных явлений остается низкой и даже уменьшается по мере продолжения приема. Примерно у 1-2% пациентов развивается гинекомастия (увеличение грудных желез у мужчин с чувствительностью груди и сосков).

Практические вопросы. Ингибиторы 5-АР следует назначать мужчинам с СНМ умеренной/тяжелой степени и увеличенной ПЖ (>40 см³) и/или повышенным уровнем ПСА (>1,4-1,6 нг/мл). Из-за медленного начала действия они подходят только для длительного лечения (в течение многих лет). Их влияние на уровень ПСА необходимо учесть при скрининге рака ПЖ.

Рекомендации	УД	СР
Ингибиторы 5-АР показаны мужчинам с СНМ умеренной и тяжелой степени и увеличенной ПЖ (>40 см ³)	1b	A
Следует информировать пациентов об отсроченном улучшении симптомов на фоне 5-АР	1a	A
Примечание: УД – уровень доказательности; СР – сила рекомендаций.		

Антагонисты мускариновых рецепторов

Механизм действия. Детрузор иннервируется парасимпатическими нервами, основным нейротрансмиттером которых является ацетилхолин, обладающий способностью стимулировать мускариновые рецепторы (М-холинорецепторы) на поверхности гладкомышечных клеток. Однако мускариновые рецепторы плотно экспрессируются не только на гладкомышечных клетках, но и на клетках других типов, например на переходном-клеточном эпителии мочевого пузыря, эпителиальных клетках слюнных желез, нервных клетках периферической и центральной нервной системы. У человека описано пять подтипов мускариновых рецепторов (M1-M5), из которых подтипы M2 и M3 представлены в основном в детрузоре. Хотя большую часть рецепторов относят к подтипу M2, функционально более важную роль в сокращении детрузора у здоровых лиц играет подтип M3 [166, 167]. Антимускариновые эффекты может индуцировать или регулировать переходно-клеточный эпителий мочевого пузыря и/или центральная нервная система [168, 169].

Для лечения гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП)/накопительных симптомов зарегистрированы следующие антагонисты мускариновых рецепторов: дарифенацина гидробромид (дарифенацин); фезотеродина фумарат (фезотеродин); оксибутинина хлорид (оксибутинин); пропиверина хлорид (пропиверин); солифенацина сукцинат (солифенацин); толтеродин тартрат (толтеродин) и троспия хлорид. Кроме того, опубликованы данные по трансдермальной форме дозирования оксибутина [170, 171].

Эффективность. Применение антагонистов мускариновых рецепторов ранее в основном изучали у женщин, поскольку считалось, что СНМ у мужчин вызваны заболеваниями ПЖ, поэтому лечить их предлагалось простатспецифическими препаратами. Однако научных данных в пользу такого предположения нет [172]. При дополнительном анализе исследований с открытым приемом, в которые входили пациенты с симптомами ГАМП, показано, что влияние на urgency, частоту мочеиспускания или императивное недержание мочи оказывает возраст, а не пол пациента [173].

Эффективность антимускариновых препаратов в качестве монотерапии оценивали у взрослых мужчин с симптомами ГАМП при отсутствии ИВО [175-180]. Длительность большинства исследований составила всего 12 недель. Проведено четыре дополнительных анализа результатов крупных РКИ по лечению ГАМП у женщин и мужчин без ИВО с акцентом только на мужчинах [176, 178, 181]. Толтеродин позволяет уменьшить выраженность императивного недержания мочи, учащенного мочеиспускания за сутки или в дневное время, мочеиспускания, связанного с urgency, а также улучшить восприятие пациентом эффективности лечения. Солифенацин статистически значительно улучшает средние показатели восприятия состояния мочевого пузыря, средние показатели опросников по ГАМП и общее восприятие проблем с мочевым пузырем, а фезотеродин позволяет уменьшить частоту мочеиспускания, число эпизодов urgency и императивного недержания мочи. В исследованиях с открытым приемом толтеродин показал уменьшение частоты мочеиспускания за сутки, выраженности nocturia, императивного недержания и показателя шкалы IPSS через 12-25 недель терапии [177, 180].

Переносимость и безопасность. Около 3-10% пациентов отказываются от участия в исследованиях по мускариновым препаратам, что сопоставимо с показателями в группах плацебо. Нежелательные явления, связанные с лечением, включают сухость во рту (до 16% случаев), запоры (до 4%), проблемы при мочеиспускании (до 2%), назофарингит (до 3%), головокружение (до 5%).

Практические вопросы. Не все холиноблокаторы оценивали в исследованиях, и к настоящему времени не проводились длительных исследований эффективности антагонистов мускариновых рецепторов у мужчин, страдающих СНМ. Кроме того, в опубликованные исследования входили только пациенты с низким исходным ООМ. По этой причине антагонисты мускариновых рецепторов следует назначать с осторожностью, и при этом рекомендуется регулярно оценивать показатель шкалы IPSS и ООМ. В случае ухудшения СНМ или струи мочи на фоне антимускариновых препаратов рекомендуется отменить их прием.

Рекомендации	УД	СР
Антагонисты мускариновых рецепторов показаны мужчинам с СНМ умеренной или тяжелой степени, у которых преобладают накопительные симптомы	1b	B
При лечении мужчин с ООМ более 150 мл рекомендуется проявлять осторожность	4	C
Примечание: УД – уровень доказательности; СР – сила рекомендаций.		

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5)

Механизм действия. Ингибиторы ФДЭ повышают концентрацию и

продолжают активность внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), снижая таким образом тонус гладкой мускулатуры детрузора, ПЖ и уретры. Оксид азота NO и ингибиторы ФДЭ-5 также могут вносить вклад в мочеиспускание, подавляя рефлекторные проводящие пути спинного мозга и нейротрансмиссию в уретре, ПЖ, мочевом пузыре [185]. Кроме того, при длительном применении ингибиторы ФДЭ-5 увеличивают кровоснабжение и оксигенацию нижних мочевыводящих путей [186]. Наконец, они уменьшают выраженность воспаления в ПЖ и мочевом пузыре [187]. Точный механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 остается неизученным.

Доступные препараты. Хотя в клинических исследованиях изучали применение нескольких селективных ингибиторов ФДЭ-5, только тадалафил (в дозе 5 мг 1 р/сут) зарегистрирован для лечения СНМ у мужчин.

Эффективность. В ряде РКИ показано, что ингибиторы ФДЭ-5 снижают показатель шкалы IPSS, выраженность накопительных и миктурических СНМ и повышают качество жизни. При этом в большинстве исследований Q_{макс} не отличалась от показателей в группе плацебо. В метаанализе показано, что ингибиторы улучшают показатели шкалы IPSS и МИЭФ (Международный индекс эректильной функции), но не оказывают влияния на Q_{макс} [188].

Переносимость и безопасность. Описанные в РКИ нежелательные явления всех ингибиторов ФДЭ-5 включают приливы, гастроэзофагеальный рефлюкс, головную боль, диспепсию, боль в спине и заложенность носа [188]. Частота отказа от лечения из-за нежелательных явлений для тадалафила составляет 2,0% [198] и, по данным объединенного анализа, не зависит от возраста, выраженности СНМ, уровня тестостерона или объема ПЖ [192].

Ингибиторы ФДЭ-5 противопоказаны пациентам, получающим нитраты, активатор калиевых каналов никорандил или α-1-блокаторы доксазозин или terazosin. Кроме того, они противопоказаны больным с нестабильной стенокардией, недавно перенесенным инфарктом миокарда (в течение последних 3 мес) или инсультом (за последние 6 мес), миокардиальной недостаточностью (по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца >2 баллов), артериальной гипотензией, плохо контролируемым артериальным давлением, серьезным нарушением функции печени или почек и уже имеющейся либо возникшей после предыдущего приема ингибиторов ФДЭ-5 передней ишемической оптической нейропатией с внезапной потерей зрения.

Практические вопросы. В настоящее время только тадалафил в дозе 5 мг зарегистрирован для лечения СНМ у мужчин с эректильной дисфункцией или без нее. Результаты регрессионного метаанализа свидетельствуют о более высокой эффективности препаратов у мужчин молодого возраста с низким индексом массы тела и более выраженными СНМ [188]. Длительный прием у мужчин с СНМ оценивали только в одном исследовании с длительностью наблюдения более года [191], поэтому нельзя делать выводы о его эффективности или переносимости при более длительном применении. Также получены ограниченные

Продолжение на стр. 26.

Лечение ненейрогенных симптомов нарушенного мочеиспускания у мужчин, включая доброкачественную простатическую обструкцию

Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологии

Продолжение. Начало на стр. 24.

данные об уменьшении объема ПЖ и отсутствует информация о замедлении прогрессирования заболевания.

Рекомендация	УД	СР
Ингибиторы ФДЭ-5 уменьшают СНМ умеренной/тяжелой степени у мужчин с эректильной дисфункцией и без таковой	1a	A
Примечание: УД – уровень доказательности; СР – сила рекомендаций.		

Растительные препараты – фитотерапия

Механизм действия. Лекарственные препараты на основе растений изготавливаются из корней, семян, цветочной пыльцы, коры и могут быть из экстрактов одного растения (монопрепараты) или двух и более (комбинированные препараты). Наиболее часто применяют такие растения, как Cucurbita pepo (семена тыквы); Nuxia vomitoria (южноафриканское растение); Pygeum africanum (кора африканского сливового дерева); Secale cereale (ржаная пыльца); Serenoa repens (синоним Sabal serrulata; плоды американской карликовой пальмы, пальмы сереноа) и Urtica dioica (корень крапивы двудомной).

Самыми важными составляющими фитотерапии служат фитостеролы, β -ситостерол, жирные кислоты и лектины [199]. В исследованиях *in vitro* показано, что экстракты растений обладают противовоспалительным, антиандрогенным или эстрогенным свойствами; уменьшают уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ); подавляют ароматазу, липооксигеназу, фактор роста, стимулирующий пролиферацию клеток ПЖ, α -адренорецепторы, 5- α -редуктазу, мускариновые холинорецепторы, рецепторы дигидропиридина или ванилоидные рецепторы и нейтрализуют свободные радикалы [199–201]. Эти свойства не подтверждены в условиях *in vivo*, и точный механизм действия растительных экстрактов остается неясным.

Эффективность. Экстракты одного и того же растения, произведенные разными компаниями, не всегда имеют одинаковую биологическую или клиническую эффективность, поэтому эффективность одного и того же препарата, изготовленного разными производителями, может быть различной [202]. Кроме того, даже две разные партии препарата, изготовленные одним производителем, могут содержать различные концентрации активных ингредиентов [203]. При анализе современных техник выделения веществ и их влияния на состав/биологическую активность препаратов на основе Serenoa repens показано, что результаты различных исследований можно сравнивать только при соответствии валидированных техник выделения и/или содержания активного вещества [204]. Таким образом, фармакокинетические свойства у растительных экстрактов могут значительно отличаться.

Переносимость и безопасность. Побочные эффекты фитотерапии обычно слабо выражены и сопоставимы с плацебо. Серьезные нежелательные явления не были связаны с препаратами, применяемыми во время исследования. К наиболее частым побочным эффектам относились жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта. При использовании препаратов с растением Nuxia vomitoria у 0,5% пациентов развивается эректильная дисфункция.

Практические вопросы. Фитотерапевтические препараты – гетерогенная группа растительных экстрактов, которая содержит различные концентрации активных ингредиентов. По этой причине метаанализы экстрактов одного и того же растения не являются достоверными, и их результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Интерпретация рабочей группы. Группа экспертов по клиническим рекомендациям не дает специфичных рекомендаций в отношении фитотерапии при СНМ у мужчин из-за неоднородности продукта, отсутствия регулирующего контроля и значительных методологических недостатков в опубликованных исследованиях и метаанализах.

Агонисты β -3-адренорецепторов

Механизм действия. Бета-3-адренорецепторы являются преобладающим типом β -рецепторов, экспрессируемых в гладких мышечных клетках детрузора, и их стимуляция, как считается, вызывает расслабление детрузора.

Эффективность. Мирабегрон в дозе 50 мг стал первым агонистом β -3-адренорецепторов, доступным для клинической практики, который одобрен для лечения ГАМП у взрослых. Мирабегрон интенсивно изучали в трех 12-недельных РКИ, проведенных в Европе, Австралии и Северной Америке [210–214]. Результаты показали эффективность мирабегрона в отношении симптомов ГАМП, включая учащенное мочеиспускание, ургентное недержание мочи, ургентность и восприятие пациентом эффективности лечения. Эти исследования включали преимущественно женщин.

Переносимость и безопасность. Наиболее частые нежелательные явления, связанные с лечением, в группе мирабегрона включают артериальную гипертензию, ИМВП, головную боль и назофарингит [210–213]. Мирабегрон противопоказан пациентам с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление >180 мм рт. ст., или диастолическое >110 мм рт. ст., или их сочетание). Перед началом терапии необходимо измерять артериальное давление и контролировать его с регулярными интервалами.

Практические вопросы. К настоящему времени не доступны отдаленные результаты исследований по эффективности и безопасности мирабегрона у мужчин любого возраста с СНМ. Кроме того, отсутствуют исследования

по комбинации мирабегрона с другими препаратами при СНМ у мужчин. Однако фармакокинетические взаимодействия при дополнительном приеме мирабегрона или тамсулозина к монотерапии этими препаратами не должны вызывать клинически значимых изменений в профиле безопасности [218]. В небольшом исследовании изучали изменение показателя шкалы симптомов у мужчин, которые получали мирабегрон в комбинации с тамсулозином (0,2 мг в сутки) [219]. В японском исследовании IV фазы в небольшой группе мужчин показана эффективность добавления мирабегрона к солифенацину в случае сохранения ургентности [220].

Рекомендация	УД	СР
Бета-3-агонисты следует назначать мужчинам с СНМ умеренной и тяжелой степени выраженности, которых беспокоят преимущественно симптомы накопления	1b	B
Примечание: УД – уровень доказательности; СР – сила рекомендаций.		

Комбинированная терапия

Альфа-блокаторы + ингибиторы 5-АР

Механизм действия. При комбинированной терапии применяют α -блокатор в сочетании с ингибитором 5-АР. Альфа-блокаторы начинают оказывать

клиническое действие в течение нескольких часов или дней, а ингибиторам 5-АР для наступления клинической эффективности требуется несколько месяцев. В клинических исследованиях оценивали финастерид в сочетании с алфузозином, доксазолином или теразозином и дутастерид в комбинации с тамсулозином.

Эффективность. В ряде исследований оценивали эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией α -блокаторами, ингибиторами 5-АР или плацебо. В первых исследованиях с наблюдением от 6 до 12 мес показана более высокая эффективность α -1-блокаторов по сравнению с финастеридом в отношении симптомов, в то время как комбинированная терапия не превосходила по эффективности монотерапию α -блокаторами [147, 148, 221]. В исследованиях с группой плацебо α -1-блокаторы всегда превосходили по эффективности плацебо в отличие от финастерида. Аналогичные результаты получены в исследовании MTOPS (1 год наблюдения) [56].

Согласно отдаленным результатам исследования MTOPS (длительность наблюдения 4 года) и исследование комбинированной терапии аводартом и тамсулозином CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin), комбинированная терапия эффективнее любого из вариантов монотерапии в уменьшении выраженности симптомов и улучшении $Q_{\max}$ и превосходит монотерапию α -блокаторами по снижению риска развития ОЗМ и необходимости хирургического лечения [56, 133, 134].

Переносимость и безопасность. При комбинированной терапии встречаются нежелательные явления, характерные для обоих классов препаратов [56, 133, 134]. Нежелательные явления, развивающиеся на фоне комбинированной терапии, типичны для α -блокаторов и ингибиторов 5-АР. При комбинированной терапии статистически значимо выше частота развития нежелательных явлений.

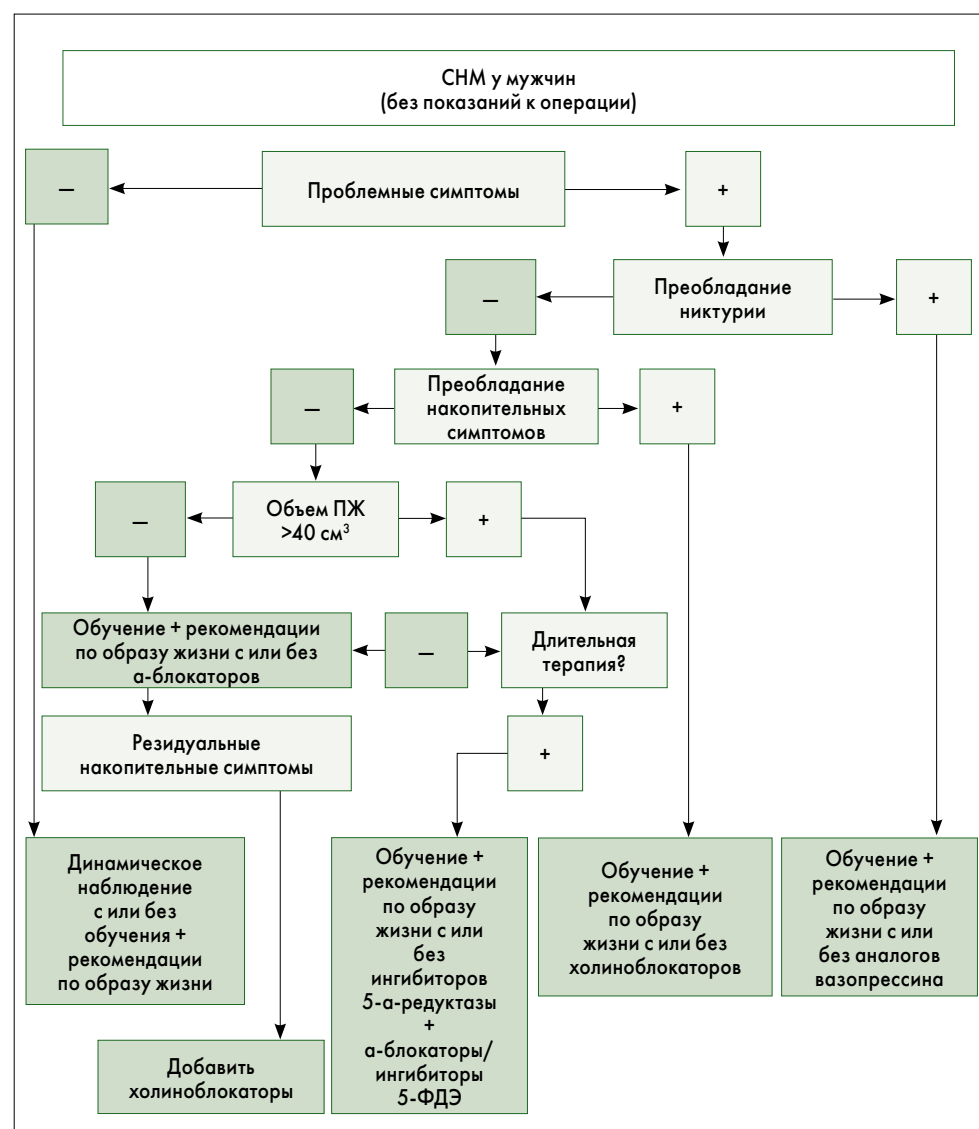


Рис. 1. Алгоритм медикаментозного и/или консервативного лечения СНМ у мужчин

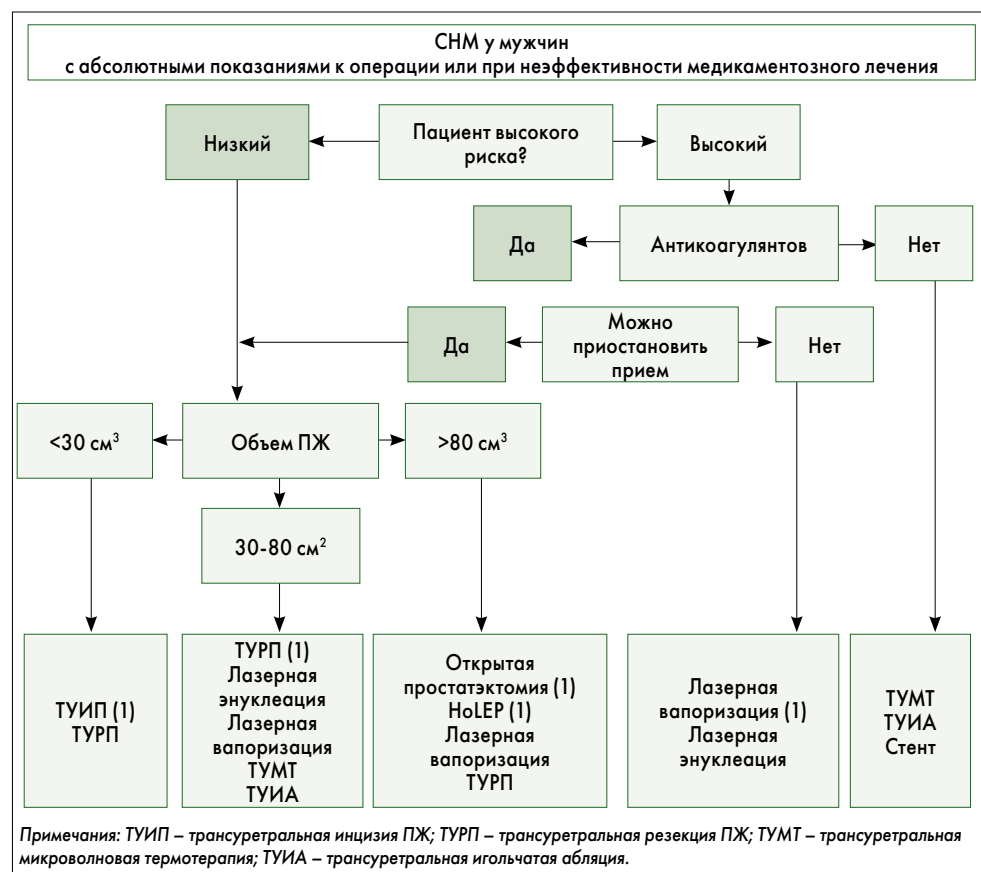


Рис. 2. Алгоритм лечения проблемных СНМ, устойчивых к консервативному/медикаментозному лечению, или при абсолютных показаниях к операции (диаграмма стратифицирована по возможности проведения анестезии, сердечно-сосудистому риску и объему ПЖ)

Практические вопросы. По сравнению с монотерапией α -блокаторами или ингибиторами 5-АР комбинированная терапия более эффективно улучшает СНМ, повышает показатель $Q_{\text{макс}}$ и предупреждает прогрессирование заболевания. Однако комбинированная терапия сопровождается и большим числом побочных эффектов. Поэтому ее следует назначать прежде всего мужчинам с СНМ умеренной или тяжелой степени и риском прогрессирования заболевания (более высокий объем ПЖ, повышенный уровень ПСА, пожилой возраст, высокий ООМ, низкая $Q_{\text{макс}}$ и др.). Комбинированную терапию следует применять только при

длительном лечении (>12 мес). Данный факт необходимо обсудить с пациентом до начала лечения. Мужчинам с СНМ умеренной степени можно предложить отменить прием α -блокаторов спустя 6 месяцев.

Рекомендации	УД	СР
Комбинированное лечение α-блокаторами в сочетании с ингибиторами 5-АР следует назначать мужчинам с СНМ умеренной и тяжелой степени и риском прогрессирования заболевания (объем ПЖ >40 см ³)	1b	A

Примечание: УД – уровень доказательности;
СР – сила рекомендаций.

Альфа-блокаторы + антагонисты мускариновых рецепторов

Механизм действия. Комбинированная терапия α -блокатором в сочетании с антагонистом мускариновых рецепторов направлена на блокирование α -адренорецепторов и мускариновых холинорецепторов. К настоящему времени в клинических исследованиях не изучались возможные комбинации препаратов.

Практические вопросы. Сочетание препаратов, по-видимому, обуславливает увеличенную эффективность и качество жизни пациентов, получающих α -блокаторы и антагонисты мускариновых рецепторов. В исследованиях с короткой длительностью наблюдения оценивали преимущественно изменение накопительных симптомов и включали только мужчин с низким исходным ООМ. По этой причине на фоне комбинированного лечения рекомендуется измерять ООМ.

Рекомендации	УД	СР
Комбинированное лечение α-блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов показано пациентам с беспокоящими СНМ умеренной и тяжелой степени, при недостаточном улучшении накопительных симптомов на фоне монотерапии данными препаратами	1b	B
Пациентам с ООМ >150 мл комбинированное лечение необходимо назначать с осторожностью	2b	B

Примечание: УД – уровень доказательности;
СР – сила рекомендаций.

Примечание: УД – уровень доказательности;
СР – сила рекомендаций.

Отбор пациентов

Выбор лечения зависит от результатов обследования, способности данного метода лечения изменить оцененные

результаты, предпочтений пациента по поводу метода лечения и предполагаемых ожиданий с точки зрения скорости начала действия препарата, эффективности, побочных эффектов, качества жизни и прогрессирования заболевания.

Методом первой линии обычно является поведенческая терапия с или без медикаментозного лечения. На рис. 1 представлена диаграмма выбора лечения на основании принципов доказательной медицины и характеристик пациентов.

Хирургическое лечение обычно показано пациентам с повторной или рефрактерной задержкой мочи, парадоксальной ишурией, рецидивными ИМВП, камнями мочевого пузыря или дивертикулами, консервативно не купируемой макрогематурией, вызванной ДГПЖ/ДПО или гидронефрозом, вызванным ДПО, с почечной недостаточностью или без таковой (абсолютные показания к операции, необходимо хирургическое лечение).

Кроме того, хирургическое лечение обычно необходимо при отсутствии адекватного улучшения СНМ или ООМ на фоне консервативной или медикаментозной терапии (относительные показания к операции). Выбор метода хирургического лечения зависит от объема ПЖ, сопутствующих заболеваний, возможности проведения анестезии, предпочтений пациента, приемлемости возможных осложнений, связанных с лечением, доступности хирургических методов и опыта хирурга в проведении определенных операций. Алгоритм выбора хирургического лечения на основании принципов доказательной медицины и характеристик пациента представлен на рис. 2.

Следует отметить, что тактика лечения зависит от результатов первичного обследования. Кроме того, предпочтения пациента также могут повлиять на тактику лечения.



Сравнение открытой и робот-ассистированной лапароскопической радикальной цистэктомии: онкологические результаты

Доказано, что открытая радикальная цистэктомия (ОРЦ) является важным компонентом в лечении рака мочевого пузыря (РМП) высокого риска. Учитывая, что хирургические осложнения ОРЦ остаются частыми, до последнего времени внедрялись минимально-инвазивные хирургические методики как попытка улучшить результаты лечения пациентов.

В период 2010-2013 гг. было проведено проспективное рандомизированное исследование с целью сравнить онкологические результаты у пациентов с РМП, которым выполнялась ОРЦ или робот-ассистированная радикальная цистэктомия (РАРЦ). Пациентов рандомизировали в группы ОРЦ/тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ) или РАРЦ/ТЛАЭ, в ходе которых всем выполнялась открытая/экстракорпоральная деривация мочи. Медиана периода наблюдения составила 4,9 (МКР 3,9-5,9) года после операции среди выживших пациентов.

Вторичными результатами исследования были безрецидивная, онкоспецифическая и общая выживаемость.

В исследовании участвовали 118 пациентов, подвергшихся РЦ/ТЛАЭ с деривацией мочи. Шестьдесят из них были рандомизированы в группу РАРЦ и 58 – в группу ОРЦ. Четыре пациента в группе РАРЦ отказались от рандомизации и подверглись ОРЦ; однако у них был выполнен анализ по исходно назначенному лечению. При этом не отмечалось различий по рецидивам (отношение рисков [ОР] 1,27; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,69-2,36; $p=0,4$) или онкоспецифической выживаемости ($p=0,4$). Не отмечалось различий и по общей выживаемости ($p=0,8$). Однако паттерны рецидивирования продемонстрировали статистически незначимое возрастание количества очагов метастазирования у тех, кому выполнялась ОРЦ (суб-ОР [сОР] 2,21; 95% ДИ 0,96-5,12; $p=0,064$), и большее количество местных/абдоминальных очагов у пациентов после РАРЦ (сОР [сОР] 0,34; 95% ДИ 0,12-0,93; $p=0,035$). Основным ограничением исследования было то, что оно оказалось недостаточно мощным, чтобы определить различия по рецидивам, выживаемости или паттернам рецидивирования.

Вторичные результаты этого рандомизированного исследования не продемонстрировали значимых различий по онкологическим результатам у пациентов после ОРЦ и РАРЦ. Однако различия по наблюдаемым паттернам первого рецидива подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований.

По материалам <https://www.uroweb.ru>

Новый подход к лечению инфекций мочевыводящих путей у детей

Инфекции мочевых путей (ИМП) — наиболее распространенный вид детских инфекций. Кроме того, они могут быть первым признаком аномалий мочевыводящих путей. Сегодня в подходах к лечению ИМП у детей сохраняется множество противоречий. Бразильские исследователи провели метаанализ с целью устранить некоторые из них.

Как подчеркивают авторы, в первый год жизни ИМП более распространены у мальчиков (3,7%), чем у девочек (2%). При этом симптомы часто являются неспецифическими, особенно в неонатальном и раннем детском периоде, иногда единственный из них — повышение температуры тела. Предположить наличие ИМП можно при клиническом осмотре, однако для подтверждения диагноза необходимо выполнить бакпосев мочи до назначения антибактериальных препаратов. При этом у детей во избежание ложно-положительных результатов крайне важно правильно собрать образец мочи. Чтобы снизить риск вторичного сморщивания почек, проводить диагностику и назначать антибактериальное лечение необходимо в максимально короткие сроки. В раннем возрасте при наличии гипертермии назначается УЗИ почек и мочевого пузыря. Младенцам и детям раннего возраста может потребоваться внутривенное введение антибактериальных препаратов.

Помимо этого авторы метаанализа советуют как можно скорее исключить наличие у пациентов обструктивной уropатии и пузырно-мочеточникового рефлюкса. При высоком риске рецидива ИМП или развития почечной недостаточности следует рассмотреть варианты профилактики антибиотиками.

По материалам <http://urodigest.ru>

Изучена связь между результатами дистанционной ударно-волновой литотрипсии и болью во время проведения процедуры

Ученые из Лейденского университетского медицинского центра не нашли доказательств того, что болевые ощущения, возникающие во время дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ), могут влиять на результаты процедуры. Ранее предполагалось, что непроизвольные движения и учащенное дыхание пациента, вызванные болью, мешают хирургу сосредоточиться на выполнении манипуляций и препятствуют применению адекватной энергии ударной волны.

Нидерландские специалисты изучили данные 476 больных, перенесших ДУВЛ по поводу мочекаменной болезни в период с 2011 по 2015 год. Это были взрослые пациенты (>18 лет) с одиночным камнем, расположенным в почке или мочеточнике, которые впервые подвергались сеансам ДУВЛ или не подвергались им в течение предыдущих 2 лет. Все пациенты получали по 1000 мг парацетамола перорально или по 100 мг диклофенака ректально за 30 мин до начала процедуры. Во время проведения манипуляций пациентов просили оценивать степень боли по шкале от 0 до 10 (где 0 — это «отсутствие боли», а 10 — «максимально возможная боль»). Приемлемым считался показатель ниже 4.

По результатам анализа, средняя оценка боли составила 5 баллов. У 2 пациентов (0,4%) боли не было (0 баллов), 104 (21,8%) отметили легкую (1-3 балла), 224 (47,1%) — умеренную (4-6 баллов) и 146 (30,7%) — сильную (7-10 баллов) боль. Сильнее боль оценивали пациенты моложе 60 лет (средняя оценка — 5,4 балла против 4,7 балла, $p=0,001$). В общей сложности 46 пациентам (9,7%) потребовался дополнительный прием опиатов. Хотя значимых различий в оценке боли между пациентами, принимавшими и не принимавшими опиаты, не было (4,96 балла против 5,20 балла; авторы подчеркнули, что отсутствие значимой разницы могло быть обусловлено небольшим количеством участников).

Частота успеха после первого сеанса ДУВЛ составила 35,1%. Второй и третий сеансы потребовались 137 пациентам. Большинству из них (93,4%) повторная ДУВЛ была проведена в течение 6 месяцев. В результате общая частота успеха процедуры составила 43,9% (при среднем количестве сеансов 1,37).

Интенсивность ударно-волновых импульсов отрицательно коррелировала с показателями боли (коэффициент корреляции Пирсона составил $-0,423$, $p<0,001$). Связь между оценкой боли и успехом ДУВЛ отсутствовала.

С помощью однофакторного анализа специалисты выявили пять потенциальных предикторов успеха ДУВЛ: пол, местоположение и размер камня, гидронефроз и применение тамсулозина. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что пол, расположение и размер камня были независимо связаны с успехом процедуры, что подтвердило результаты ранее проведенных исследований.

Специалисты заключили, что, несмотря на отсутствие связи между болевыми показателями и результатами ДУВЛ, средняя оценка боли, определенная в ходе исследования, является слишком высокой для пациентов. Кроме того, почти треть пациентов испытывают во время процедуры сильную боль (7-10 баллов). Такие результаты указывают на то, что действующего протокола профилактики боли недостаточно и его необходимо пересмотреть. Дополнительная аналгезия (комбинация парацетамола, НПВС и опиоида) могла бы снизить среднюю оценку боли и сделать проведение ДУВЛ более комфортным для пациентов.

По материалам <https://www.uroweb.ru>

Прием ингибиторов 5α-редуктазы связан с поздним диагностированием рака предстательной железы

У пациентов, проходящих лечение ингибиторами 5α-редуктазы, рак предстательной железы (РПЖ) диагностируется позднее и чаще заканчивается смертью, чем у не принимающих эти препараты. Это показало исследование, проведенное специалистами из Калифорнийского университета (Сан-Диего, США).

Ингибиторы 5α-редуктазы — препараты, которые обычно используются для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Блокируя превращение тестостерона в дигидротестостерон, они уменьшают размер простаты и устраняют симптоматику со стороны нижних мочевых путей.

Во время терапии ингибиторами 5α-редуктазы уровень сывороточного ПСА снижается на 50%. Это важно учитывать при принятии решения о необходимости проведения

биопсии простаты. Неправильная интерпретация значений ПСА у таких пациентов может приводить к задержкам в диагностике РПЖ и ухудшению прогноза жизни.

До сих пор нет точных данных о том, как связан прием ингибиторов 5α-редуктазы со временем постановки диагноза и исходами РПЖ в популяции, подвергавшейся ПСА-скринингу. Американские специалисты предположили, что лечение препаратами коррелирует с обнаружением опухоли на более поздних стадиях и снижает шансы на выживаемость. Эту гипотезу они проверили, изучив данные 80 875 мужчин с РПЖ 1-4-й стадий, диагностированным в период с 2001 по 2015 год. Все пациенты, отобранные в исследование, получали медицинскую помощь по крайней мере в течение 2 лет до постановки диагноза. Информация обо всех принимаемых ими препаратах была известной.

Наблюдение за участниками продолжалось до смерти или до конца 2017 года и составило в среднем 5,9 года (от 3,5 до 8,8 года). Средний возраст на момент постановки диагноза составил 66 лет.

Результаты исследования показали следующее:

- Медиана времени от первого установленного повышения уровня ПСА до постановки диагноза оказалась значительно выше в группе принимающих ингибиторы 5α-редуктазы, чем в группах, получающих только α-блокаторы и не получающих ни те, ни другие препараты.

- Медиана уровня ПСА в период взятия биопсии была значительно выше у получающих ингибиторы 5α-редуктазы, чем у остальных (13,5 против 6,4 нг/мл).

- Пациенты, получающие ингибиторы 5α-редуктазы, с большей вероятностью имели сумму баллов по шкале Глисона ≥ 8 (25,2% против 17,0%), клиническую стадию T3 или выше (4,7% против 2,9%), положительный лимфоузел (3,0% против 1,7%) и отдаленные метастазы (6,7% против 2,9%).

- Среди пациентов, получающих ингибиторы 5α-редуктазы, наблюдался более высокий уровень специфической смертности для РПЖ и смертности от всех причин.

Авторы заключили, что необходимо повышать осведомленность о влиянии ингибиторов 5α-редуктазы на уровень ПСА. Кроме того, важно разработать четкие рекомендации по раннему выявлению РПЖ среди пациентов, принимающих эти препараты.

По материалам <https://www.uroweb.ru>

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів Медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

В.І. Горовий, к. мед. н., Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Історичні аспекти вивчення проблеми нетримання сечі у жінок*

У статті відображено етапи впровадження методів діагностики та лікування нетримання сечі у жінок. Представлено основні гіпотези та теорії розвитку стресового нетримання сечі, а також описано становлення хірургічних підходів до лікування цього захворювання. У публікації містяться відомості про створення міжнародних організацій із вивчення проблеми нетримання сечі у жінок.

Не слід нехтувати працею попередників, на основі якої ґрунтуються твої власні здобутки. Найбільшою втратою для кожного є зневаження вивчення життів тих, за ким він слідує.

Г.Е. Келлі

Проблема нетримання сечі (НС) (мимовільного виділення сечі — incontinencia) у жінок комплексно розглядалась нашими попередниками у сферах урології, акушерства та гінекології з моменту появи перших письмових джерел. До кінця XIX ст. її вивчення було зосереджене на описанні екстрауретрального НС (виділення сечі не через сечівник), спричиненого пологовою травмою з утворенням міхурово-піхвової нориці (мимовільне виділення сечі через піхву). В єгипетських рукописах II тис. до н.е. Papyrus Smith та Papyrus Ebers, у яких представлено близько 900 рекомендацій із лікування різних, неточно визначених хвороб, згадуються прилади для збору сечі у чоловіків та песарії у жінок [1, 2, 20, 21, 47, 55]. Пацієнткам із НС, зокрема, рекомендували застосовувати песарії у вигляді золотого фалоса, який вводили та залишали у піхві [8]. При огляді мумії Henhenit (близько 2050 р. до н.е.) D.E. Derry за допомогою рентгенологічного дослідження 1935 р. виявив велику міхурово-піхвову норицю, яка була результатом пологової травми і поєднувалася з ушкодженням промежини [47]. Знаменитий перський лікар Авіценна (Ібн Сіна) (980-1037) першим визнав, що НС у жінок асоційоване з тяжкими пологами [9, 55]. Грецька медицина пов'язана з видатними працями Гіппократа (460-377 рр. до н.е.), у яких описані захворювання сечовивідних шляхів, промежинна літотомія, а також випадіння матки та НС [55]. Claudius Galen (129-201) із Pergamon висунув постулат про те, що сечовипускання зумовлене скороченням черевних м'язів, а затримка сечі пов'язана з наявністю каменів сечового міхура або паралічем його м'язів внаслідок травми хребта [47]. Гінекологічні та урологічні інструменти (вагінальні дзеркала, затискачі, катетери, скальпелі) вже застосовувалися у I ст. н.е. й були виявлені при розкопках Помпеї [55].

У період Ренесансу розвиток науки сприяв появі й урогінекологічних праць, у тому числі з вивчення проблеми НС у жінок. Леонардо да Вінчі (1452-1519), який мав досвід виконання розтинів людини, за 25 років своєї роботи створив велику кількість анатомічних малюнків, включаючи зображення плода в матці, нижніх сечовивідних шляхів — шийки сечового міхура та її сфінктерного апарату [47]. Військовий хірург Ambrose Pare (1510-1590) виявив великий інтерес до дослідження сечовивідних шляхів, описав пристрої для збору сечі, механізм сечовипускання з релаксацією сфінктера та скороченням детрузора, а також запропонував накладати лігатури на магістральні артеріальні стовбури з метою гемостазу [47]. Andreas Vesalius (1514-1564) рекомендував виконувати розтин людини для кращого розуміння анатомії, мистецтва (малювання) та навчання. Він відтворив у малюнках анатомію сечостатевої системи жінки та магістральні судини (входження лівої яєчникової вени в ліву ниркову вену) [55]. Розвитком анатомії та фізіології, зокрема здобутками у вивченні сечостатевої системи жінки, ознаменувалися XVII-XVIII ст. У цей період часу була поширена емпірична медикаментозна терапія різних видів НС у жінок, яка перейшла у спадщину з античних часів. Широко застосовувалися антидіуретичні, холінергічні та антихолінергічні препарати. У працях Samuel Hahnemann (1755-1843) описано види

НС та адекватні медикаментозні методи його лікування. Популярними були холодні та ароматизовані ванни, душ, а також вагінальні зрошення.

Пацієнтки з НС зазнавали не лише фізичних, а й душевних страждань через постійний запах сечі, необхідність користуватись підкладками. Тому вони приходили хворобу від оточуючих, уникали відвідування громадських місць. Так, перша дружина Наполеона Жозефіна, яка була старшою за нього й мала двох дорослих дітей, страждала на тяжку форму імперативного НС. Щоб приховати цю недугу, вона часто залишала важливі державні прийоми, і таке її регулярне зникнення розцінювали як ігнорування гордовитою імператрицею вищого товариства [9]. У 1762 р. N. Dickson застосовував спеціальні пластирі на ділянку крижів (рефлекторна терапія) для купірування ургентного НС у жінок. Fernand Cathelin (1873-1960) із госпіталю Necker (Париж) запропонував використовувати сакральну епідуральну анестезію (із сольовим розчином або кокаїном) із метою лікування різних форм НС у жінок [47].

У 1826 р. британець T. Brown змайстрував інструмент зі слонової кістки, що самостійно утримується і видаляється, який вводив жінкам у зовнішній отвір уретри для запобігання НС. Німець Lorenz Heisten (1683-1758) займався проблемами НС як у чоловіків, так і у жінок. В останніх він запропонував застосовувати вагінальні песарії у вигляді кільця для стиснення уретри. У 1860 р. Hugh Lenox Hodge (1796-1873) детально описав використання песаріїв при випадінні матки та НС у жінок (рис. 1) [47].

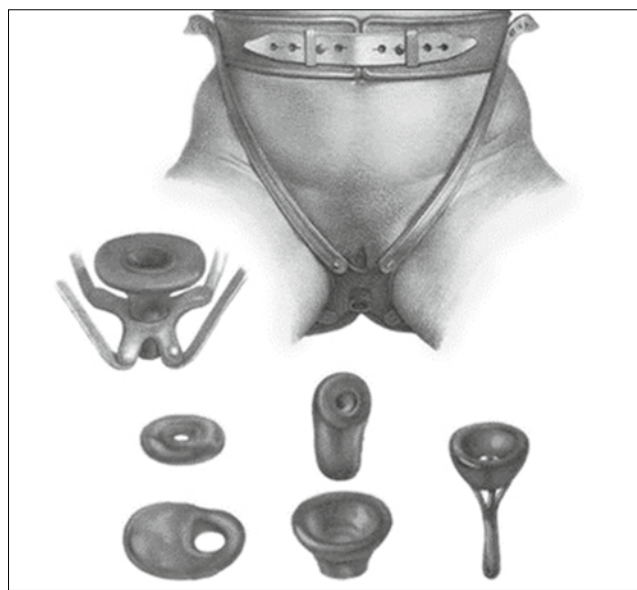


Рис. 1. Песарії, винайдені у XIX ст. [55]

У другій половині XIX ст. хірургія зробила впевнений крок вперед в результаті впровадження у практику асептики, антисептики та анестезії. Це дало поштовх для розвитку урогінекології, а саме хірургічної корекції міхурово-піхвових нориць. Перші два клінічні випадки успішного зашивання міхурово-піхвової нориці черезпіхвовим доступом були описані Johann Fatio у 1675 р. [39]. Пізніше, у 1812 р., Franz C. Naegele із Heidelberg виконав на трупах зашивання міхурово-піхвової нориці черезпіхвовим доступом [47]. Засновник сучасної пластичної хірургії Johann Friedrich Dieffenbach (1792-1847) у 1845 р. писав, що повне одужання від міхурово-піхвової нориці настає вкрай рідко і є надзвичайно щасливою подією у житті жінки. При цьому гінеколог John Peter Mettauer (1787-1875) із Вірджинії

за період з 1838 по 1847 р. доповів про шість випадків успішного лікування жінок із міхурово-піхвовими норицями шляхом фістулопластики. Він використовував як шовний матеріал металевий дріт, а сечовий міхур дренажував катетером [21, 55]. Проте вищезгадана публікація не викликала великої зацікавленості серед медичної спільноти.

У 1852 р. американець James Marion Sims (1813-1883) уперше опублікував свою класичну працю, присвячену успішній фістулопластиці міхурово-піхвових нориць у трьох темношкірих рабинець, одна з яких раніше перенесла 29 безуспішних трансвагінальних спроб хірургічного закриття нориці (рис. 2). Оперативне втручання він проводив при колінно-ліктьовому положенні пацієнтки, використовуючи спеціальні дзеркала та срібний дріт із фіксаторами, які були виготовлені його ювеліром (рис. 3). J.M. Sims успішно пролікував 252 жінок із норицями, виконавши при цьому 320 операцій [55]. Тому його заслужено вважають основоположником хірургії сечостатевої системи та «батьком сучасної гінекології». У 1876 р. J.M. Sims стає президентом Американської медичної асоціації і цього ж року з колегами створює Американську гінекологічну асоціацію. За внесок у медицину в одному з центральних парків Нью-Йорка йому встановлено пам'ятник [8].



Рис. 2. James Marion Sims (1813-1883)

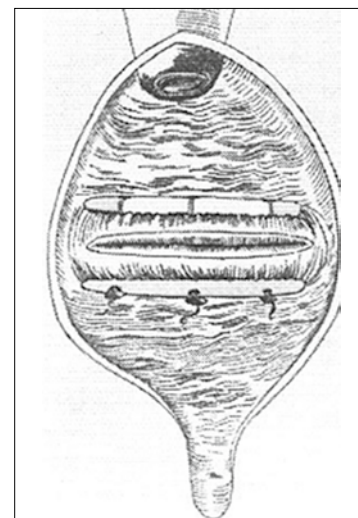


Рис. 3. Трансвагінальна фістулопластика за допомогою срібного дроту з фіксаторами за James Marion Sims (On the treatment of vesico-vaginal fistula, 1852) [47]

Продовження на стор. 30.

* Медичні аспекти здоров'я жінки, № 1-2, 2019; № 3/Спеціальний випуск «Гормональна терапія та контрацепція», 2019.

В.І. Горвий, к. мед. н., Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Історичні аспекти вивчення проблеми нетримання сечі у жінок

Продовження. Початок на стор. 29.

У 1854 р. Gustav Simon (1824-1876) запропонував «німецький» метод фістулопластики міхурово-піхвової нориці за допомогою дворянних швів. Перший ряд швів накладався на стінку сечового міхура, другий – на піхву [47]. Gustav Simon був автором кольпоклеїзису, при якому піхва повністю зашивалася нижче міхурово-піхвової нориці. Однак у той час метод не набув популярності (рис. 4). У 1890 р. німецький хірург Friedrich Trendelenburg (1844-1924) вперше опублікував випадок проведення фістулопластики міхурово-піхвової нориці надлобковим трансперитонеально-черезміхуровим доступом. У 1893 р. von Dittel запропонував надлобковий екстраперитонеальний доступ зашивання нориці [39, 55]. Концепцію інтерпозиції клаптя при зашиванні сечостатевої нориці вперше висунув Martius (1928), використавши жировий клапоть статевої губи [47]. Перше успішне зашивання міхурово-піхвової нориці лапароскопічним доступом виконав С.Н. Nezhat et al. (1994), а першу пластику міхурово-піхвової нориці за допомогою роботизованої системи da Vinci – О. Melamud et al. (2005) [39].

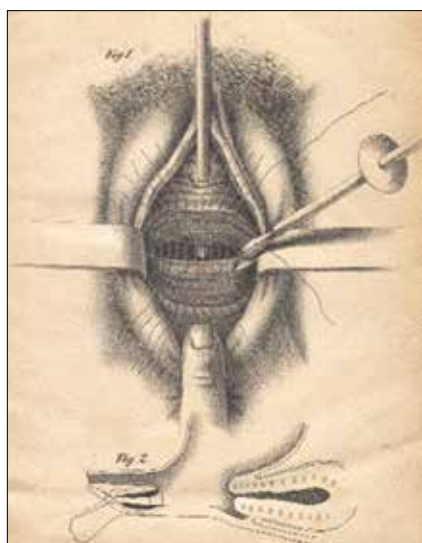


Рис. 4. Кольпоклеїзис за Gustav Simon (Über die Operation der Blasen-Scheidenfiste durch die blutige Naht, 1862) [47]

У 1881 р. А. Mosso та Р. Pellacani опублікували оригінальну статтю, в якій описали прилад для реєстрації внутрішньоміхурового тиску. Автори виявили, що сечовий міхур адаптується до зростання його об'єму без підвищення внутрішньоміхурового тиску. Цим самим вони перекреслили вчення Галей про першочергову роль внутрішньочеревного тиску в акті сечовипускання і довели, що скорочення детрузора та розслаблення сфінктера сечового міхура не обов'язково відбуваються одночасно [14]. Проблема уродинаміки та фізіології сечовипускання у той час активно займався Felix Guyon (1831-1920), завдяки якому з 1882 по 1892 р. у Парижі було опубліковано десять дисертацій із фізіології сечового міхура [47].

Значним досягненням в урології стало впровадження у 1877 р. цистоскопа з електричним освітленням авторства Max Nitze (1848-1906), який виконав першу цистоскопію на трупі в міській лікарні м. Дрездена. Французький уролог кубинського походження Joaquín Albarran (1860-1912) у 1887 р. винайшов пристрій до цистоскопа (підйомник Альбаррана) для полегшення введення сечовідного катетрика у вічко сечовода [7, 13]. У 1893 р. Howard Atwood Kelly (1858-1943) запровадив повітряний цистоскоп і надрукував бюлетень із повітряної цистоскопії у жінок із катетеризацією сечоводів під контролем зору (рис. 5, 6).

Будучи першим професором гінекології Університету Джонса Гопкінса (США), Н.А. Kelly зазначав, що гінекологія та жіноча урологія є нероздільними – неможливо бути спеціалістом в одній галузі, не вивчивши іншу. Його книги «Оперативна гінекологія» (1878), «Медична гінекологія» (1908), а також «Хвороби нирок, сечоводів

та сечового міхура» (1914) були майстерно ілюстровані великим німецьким анатомічним художником Max Brodel (1870-1941) (рис. 7).

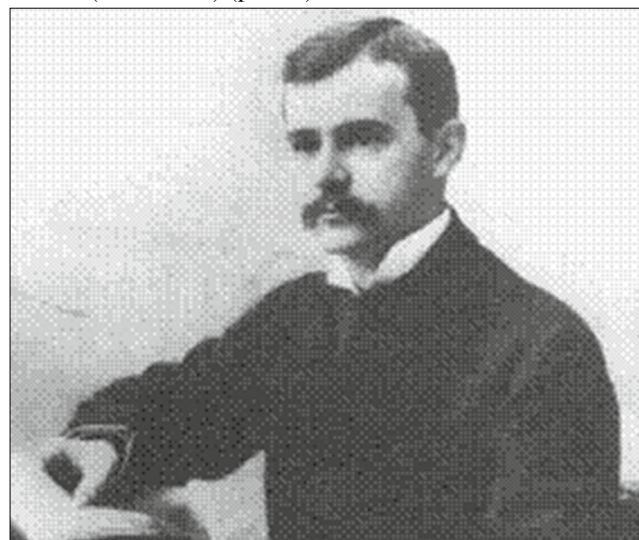


Рис. 5. Howard Atwood Kelly (1858-1943)

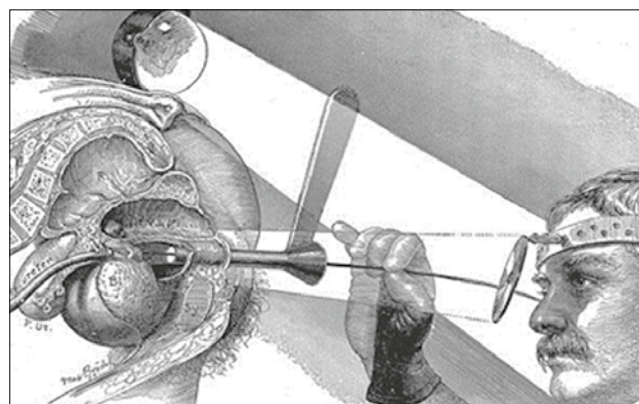


Рис. 6. Катетеризація лівого сечовода за допомогою повітряного цистоскопа в колінно-літвовому положенні пацієнтки [55]

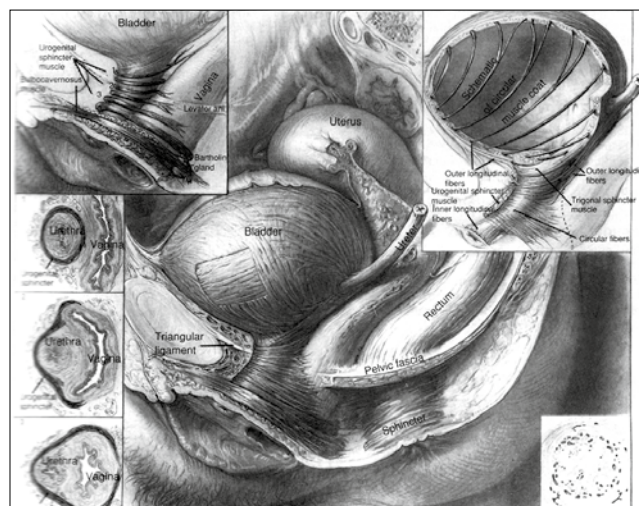


Рис. 7. Будова сфінктерного апарату уретри у жінок (колекція Max Brodel, Університет Дж. Гопкінса, Балтимор, США) [51]

На відміну від фістулопластики міхурово-піхвових нориць, до 1900 р. не існувало стандартів лікування стресового НС (НС при напруженні). Однією з ранніх спроб купірування стресового НС була праця Frank із Німеччини (1881), який оперував 37-річну жінку трансвагінальним доступом із висіченням задньої стінки уретри на відстані 1 см від зовнішнього отвору уретри до шийки сечового міхура з плікацією шийки сечового міхура та стінки піхви [47] (рис. 8). Дефект уретри Frank зашив у поперечному напрямку із встановленням уретрального катетера Фоля Ch 9. При контрольному огляді через 4 міс пацієнтка утримувала сечу.

У 1883 р. Karl Pawlik (1849-1914) з метою лікування НС у жінок запропонував переміщувати зовнішній отвір уретри до клітора. R. Gersuni (1888) вперше виконав перекручування уретри як модифікацію операції

К. Pawlik [47]. Першу пацієнтку він оперував тричі з виділенням усієї уретри та перекручуванням її на 180°, а потім на 90° та 180° (загальна ротація – 450°). Через 5 міс R. Gersuni досяг успіху – жінка утримувала сечу, однак сечовипускання об'ємом 500 мл у неї тривало близько 4 хв. Перекручування уретри та переміщення її до клітора пізніше виконували Hefred Pausson і J. Albarran (1892), а також E.C. Dudley (1895) [47].

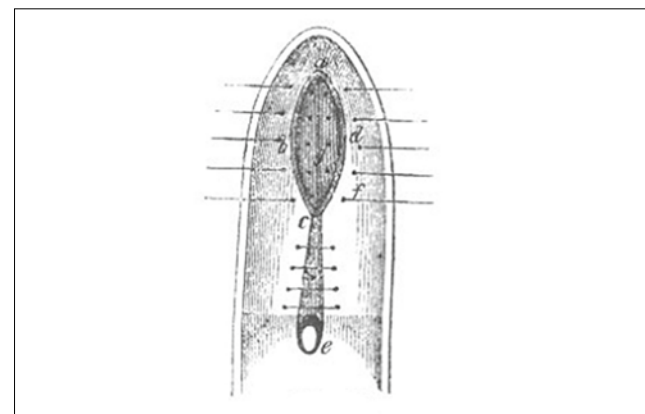
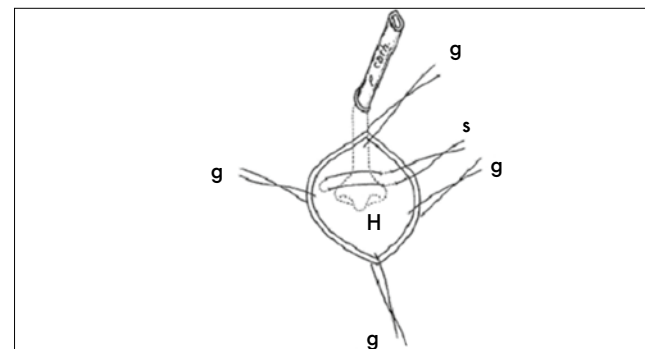


Рис. 8. Трансвагінальне висічення задньої стінки уретри (відстань від е до с) з плікацією передньої стінки піхви та шийки сечового міхура за Frank (Über die operative Behandlung der Incontinentia urinae beim Weibe, Zentralbl Gynacol., 1882) [47]

Першу хірургічну техніку лікування стресового НС у жінок, яка стала рутинною процедурою, запропонував Н.А. Kelly (1900). Він виконав передню кольпорафію з плікацією шийки сечового міхура глибокими матрацними швами (рис. 9). У 1913 р. Н.А. Kelly опублікував результати лікування 12 пацієнток зі стресовим НС. З того часу ця методика стала стандартом лікування даної категорії хворих протягом 60 років [55].



Н – головка катетера, що маркує шийку сечового міхура; g – шви-тримачі, які утримують рану відкритою; s – шов на шийці сечового міхура, що з'єднує м'яз сфінктера

Рис. 9. Оригінальна техніка лікування стресового НС у жінок зі швами за Kelly (Kelly H.A. Incontinence of urine in women, 1913) [55]

Наступним кроком у лікуванні стресового НС стало впровадження D. Giordano в 1907 р. залонного слінга з використанням тонкого м'яза стегна (m. gracilis) [39, 47, 53]. У 1910 р. R. Goebell виконав залонний слінг пірамідальними м'язами двом дівчаткам із НС. Він відділив м'яз від фасції і огорнув ним уретру для підсилення м'язового затульного ефекту закриття уретри. У 1914 р. Paul Frangenheim (1876-1934) використовував також пірамідальний м'яз, але з фасцією. У 1917 р. Walter Stoeckel (1871-1961) теж виконав залонну та трансвагінальну м'язову плікацію шийки сечового міхура пірамідальними м'язами з фасцією (рис. 10).

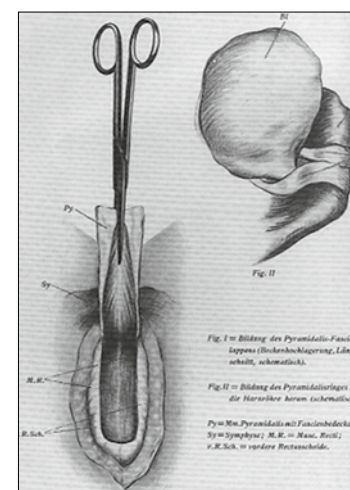


Рис. 10. Залонний пірамідальний м'язово-фасціальний слінг за W. Stoeckel із його оригінальної праці (1917) [47]

Albert M. Aldridge (США) 1942 р. використав лише білатеральні смужки фасції прямих м'язів живота (без м'яза) як пубовагінальний слінг із фіксацією смужок до прямих м'язів живота. Це, крім підвищувального

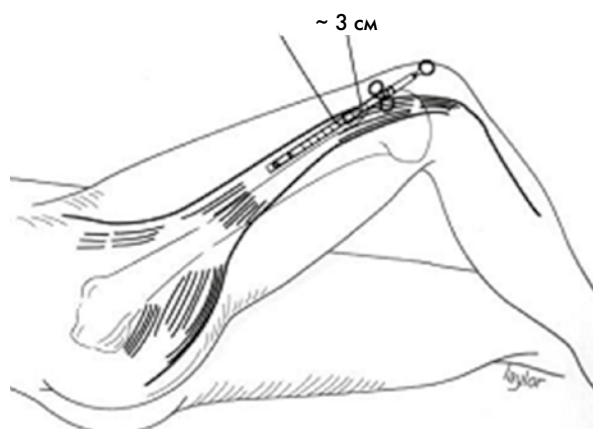


Рис. 11. Пубовагінальний слінг із використанням широкої фасції стегна [35, 36]

ефекту, сприяло також і затульному ефекту закриття уретри під час скорочення прямих м'язів живота. Видатний уролог Terence Millin (1903-1980) з Великої Британії (популяризував залонний доступ при хірургічному лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози в 1945-1947 рр.) також використовував метод A.M. Aldridge для лікування жінок зі стресовим НС і поширив його у своїй країні. У 1933 р. P.B. Price запропонував використовувати як слінг широку фасцію стегна, але метод набув поширення лише у 1973 р. завдяки R.P. Beck et al. (рис. 11) [39]. Синтетичні матеріали (Silastic, Gore-Tex, Mersilene, Marlex, Prolen тощо) як субуретральний слінг почали застосовувати з 1962 р. Так, T.J. Williams та R.W. Te Linde того ж року виконали субуретральний слінг із застосуванням мерсиленової стрічки у 12 жінок [39].

Уролог V.F. Marshall та гінекологи A.A. Marchetti й K.E. Krantz у 1949 р. [42] запропонували залонну цистоуретропексію для лікування стресового НС у жінок (рис. 12), а J.C. Burch у 1961 р. [25] – залонну кольпопексію до клубово-гребінних зв'язок Купера (рис. 13). Ці операції і сьогодні виконують для лікування пацієнток зі стресовим НС без значного пролапсу тазових органів, з гіпермобільністю уретри та збереженою функцією сфінктерного апарату уретри. При цьому фіксують або підвішують не уретру і сечовий міхур, а лише передню стінку піхви (кольпопексія або кольпосуспензія), що знаходиться поряд з уретрою та сечовим міхуром. У 1991 р. гінеколог T.G. Vancaille та уролог W. Schuessler виконали уретропексію до лобкового симфізу за Marshall – Marchetti – Krantz лапароскопічним доступом дев'яти жінкам (при цьому пошкодження сечового міхура мало місце у двох випадках), а у 1992 р. D.M. Albala – лапароскопічну кольпосуспензію до зв'язок Купера за Burch (рис. 14) [50].

Малоінвазивні операції для лікування стресового НС (пубовагінальні голкові підвішування піхви) були запропоновані A.J. Pereyra (1959), T.A. Stamey (1973) та S. Raz (1981) (рис. 15-17). T.A. Stamey для профілактики ушкодження сечового міхура виконував цистоскопію після кожного проколу голкою тазового дна [49]. S. Raz при

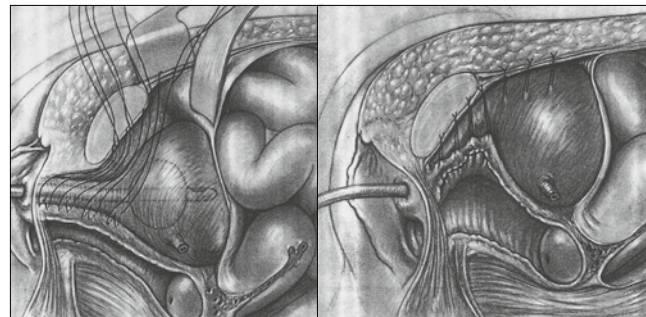


Рис. 12. Сагітальний вигляд операції залонної уретроцервікопексії при лікуванні стресового НС у жінок (рисунки з оригінальної праці V.F. Marshall, A.A. Marchetti та K.E. Krantz, 1949) [42]

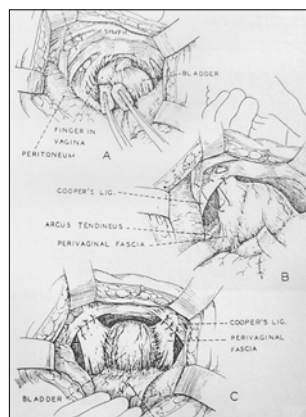


Рис. 13. Залонна кольпопексія при лікуванні стресового НС у жінок (рисунки з оригінальної праці J.C. Burch, 1961) [25]

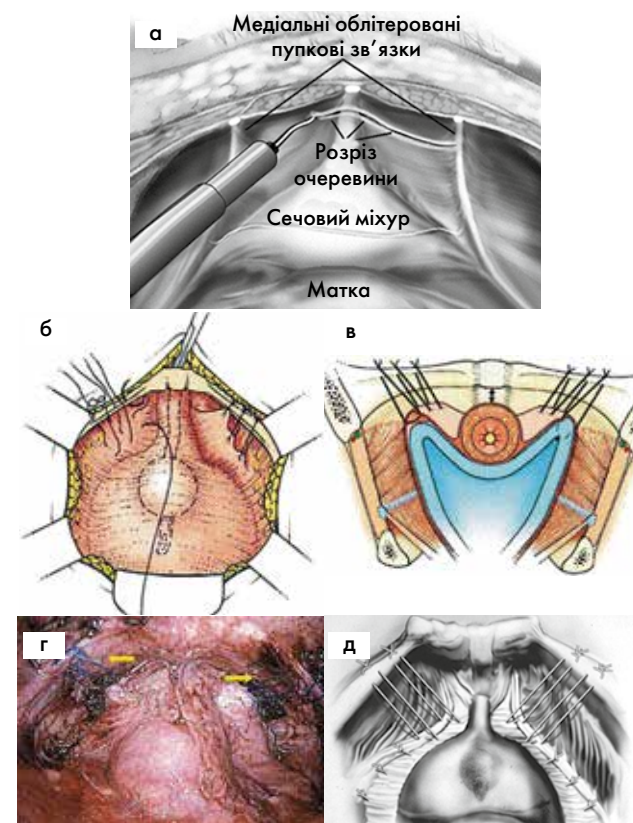
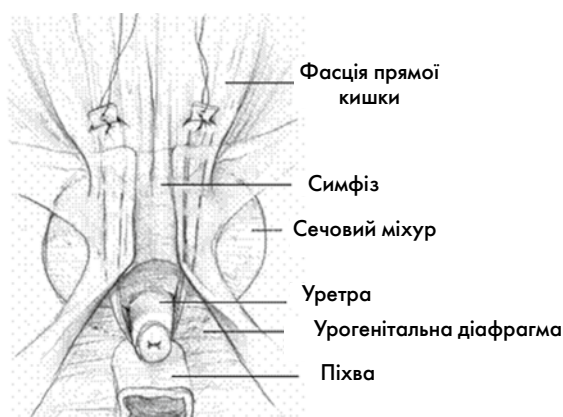


Рис. 14. Схематичне зображення лапароскопічної кольпосуспензії за Burch: а – доступ; б – вигляд зверху; в – поперечний розріз; г – кінцевий вигляд операції; д – поєднання паравагінальної пластики із кольпосуспензією за Burch [27, 38, 43]

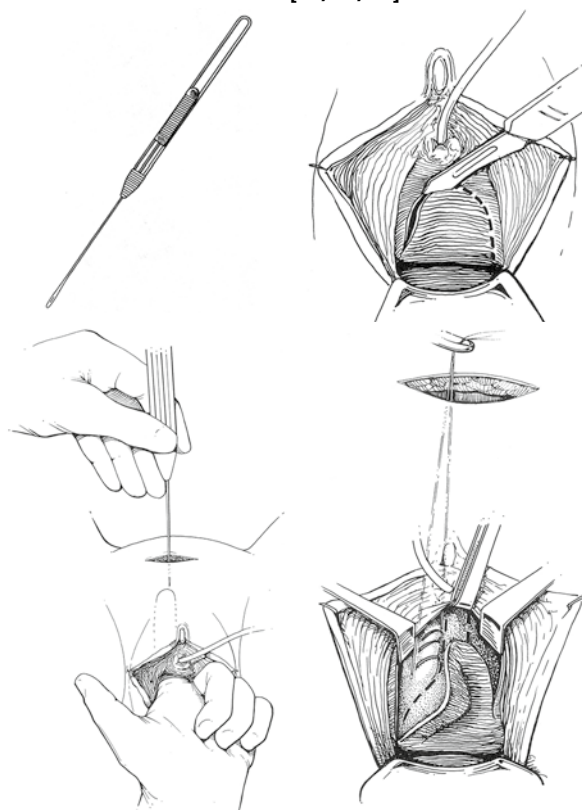


Рис. 15. Етапи голкової кольпосуспензії за A.J. Pereyra (1959) [18, 51, 52]

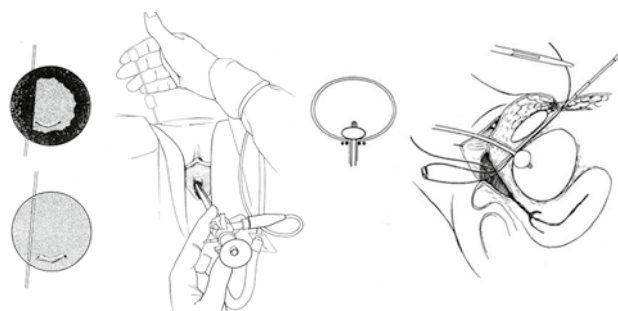


Рис. 16. Цистоскопія при виконанні голкової кольпосуспензії за T.A. Stamey (1973) з метою виявлення можливої перфорації голкою сечового міхура [49]

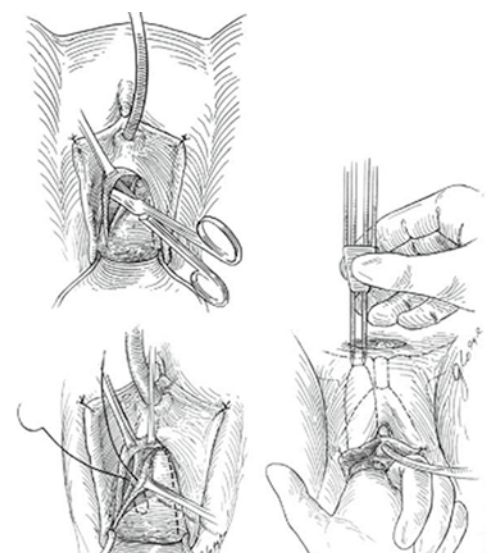


Рис. 17. Пубовагінальне голкове підвішування піхви з використанням двобранкової голки за S. Raz (1981) [46]

проведенні пубовагінального голкового підвішування піхви використовував двобранкову голку [16, 39, 46]. На жаль, із плином часу вагінальні голкові підвішування не знайшли широкого застосування через значну (до 50%) частоту рецидивів захворювання протягом перших 5-10 років після операції.

Паравагінальну пластику (паравагінальну кольпопексію) залобковим доступом для лікування латерального цистоцеле та стресового НС запропонував A.C. Richardson (1976). Така операція у США набула більшої популярності, ніж у Європі [51, 52]. Її принцип полягає у зашиванні розриву внутрішньотазової фасції та паравагінальних структур до сухожилкової дуги тазової фасції та затульної фасції (м'яза) (рис. 18).

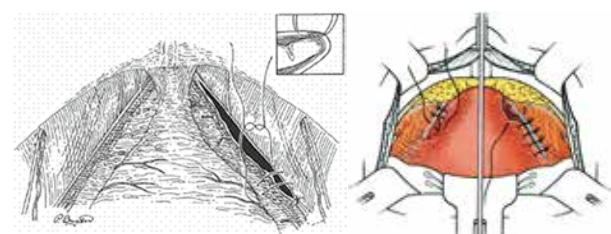


Рис. 18. Фіксація розірваної внутрішньотазової фасції до сухожилкової дуги тазової фасції [27, 51]

Ін'єкційну терапію стресового НС почали проводити ще наприкінці XIX ст. Так, R. Gersuny з Відня запропонував вводити парауретральну парафін для стиснення уретри та посилення уретральної резистентності при лікуванні жінок зі стресовим НС. H.A. Kelly наголосив на ризику виникнення емболії при введенні цієї речовини, а також на частковому тимчасовому покращенні після проведення процедури. У 1938 р. B.C. Murless представив доповідь про введення олії печінки тріски в передню стінку піхви 20 хворим. Із 1955 р. (Quackels R., 1955; Saches H., 1963) почали застосовувати парауретральну та трансуретральну склерозуючі агенти, які містили парафін та інші склерозуючі речовини [27, 39, 47]. S. Berg (1973) та Victor A. Politano et al. (1974) вводили політетрафлюороетилен (Teflon); Linda Shortliffe (1989) – бичачий колаген (ін'єкційний агент Contigen був схвалений до застосування у 1993 р. Управлінням із контролю за харчовими продуктами та лікарськими препаратами, FDA, США); A.S. Gonzalez de Gariby (1990) – аутологічний жир (рис. 19). Силіконові мікроімпланти (Macropastique, Нідерланди) почали використовувати на початку 90-х років минулого століття, проте дозволу FDA до сих пір не отримано, як і на Zuidex (Швеція) (містить полісахариди та гіалуронову кислоту). Карбонові зерна з цирконієвим покриттям (Durasphere EXP, США) були дозволені до застосування FDA для лікування стресового НС 1999 р.; Tegress (США, містить етиленвініл, розведений диметилсульфоксидом) – 2005 р.;

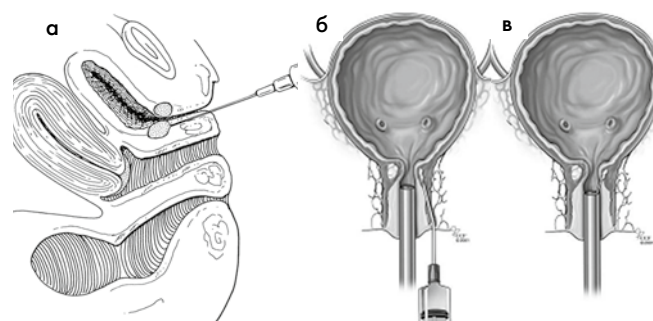


Рис. 19. Пара- (а, б) та інтрауретральне (в) введення колагену навколо шийки сечового міхура з метою стиснення уретри та утримання сечі при стресовому НС у жінок [43, 51]

Продовження на стор. 32.

В.І. Горовий, к. мед. н., Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Історичні аспекти вивчення проблеми нетримання сечі у жінок

Продовження. Початок на стор. 29.

Coaptite (кальцію гідроксилапатит) – 2006 р. Дозвіл для застосування хірургічного імплантату Permacol (Велика Британія, колагеновий матрикс) у даний час розгляда-

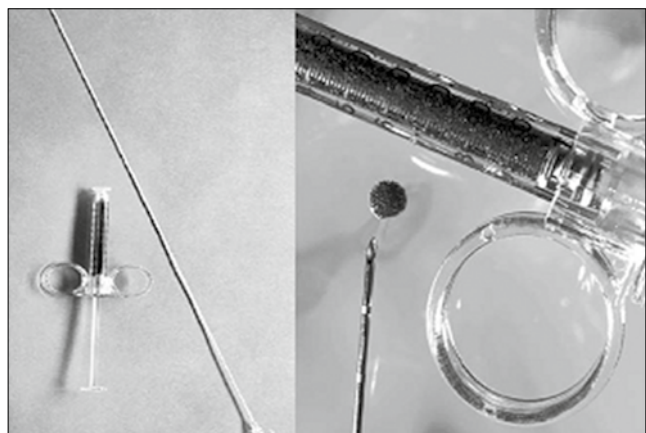


Рис. 20. Пристрій для введення Durasphere для стиснення уретри у жінок зі стресовим НС [36]



Рис. 21. Пристрій для пара- та інтрауретрального введення GAX collagen (Bard) для стиснення уретри у жінок зі стресовим НС [36]

ється FDA (рис. 20, 21) [27, 48, 53, 55].

Переходячи до консервативних методів лікування нетримання сечі у жінок, слід згадати американського гінеколога А. Кегел, який у 1948 р. запропонував вправи для зміцнення м'язів тазового дна у жінок із НС. Сьогодні ці вправи є високоефективними та обов'язковими на початковому етапі терапії хворих із різними видами НС (стресове, імперативне, змішане) без пролапсу тазових органів [37, 41, 54, 56] (рис. 22). Ефективність вправ учений оцінював за допомогою введеного в піхву пальця та піхвового перінеометра (лікування за методом біологічного зворотного зв'язку – biofeedback therapy). Крім того, для зміцнення м'язів тазового дна у жінок із НС S. Plevnik запропонував використовувати піхвові

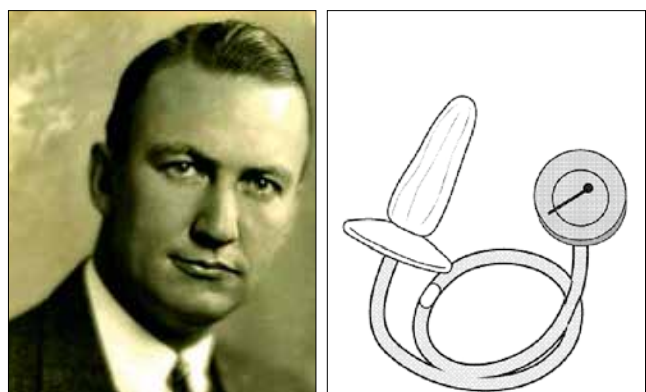


Рис. 22. Arnold Kegel (1894-1981) та винайдений ним вагінальний перінеометр [54]

конуси (1985) [39, 50, 53, 55] (рис. 23).

Електричну стимуляцію для посилення тону сфінктерного апарату уретри у хворих із НС вперше застосував Е. Bors (1952), описавши вплив електричної стимуляції статевих нервів на шийку сечового міхура [39]. Того ж року J.W. Huffman et al. виконали електричну стимуляцію м'язів тазового дна при лікуванні стресового НС у жінок, у яких був відсутній ефект від вправ для зміцнення м'язів тазового дна [55]. K.P.S. Caldwell (1963) запропонував пряму електростимуляцію сфінктерного



Рис. 23. Перші інтравагінальні конуси для зміцнення м'язів тазового дна та сфінктерного апарату уретри при лікуванні стресового НС у жінок [54, 55]

апарату уретри (вводив електроди у м'язи тазового дна) при лікуванні стресового НС у жінок. С. Godec et al. (1975) запровадив методику непрямой (неімплантованої) електростимуляції для гальмування скорочень сечового міхура у пацієнток із гіперактивним сечовим міхуром. Залежно від частоти електричних імпульсів досягався ефект гальмування скорочень сечового міхура або м'язів тазового дна та сфінктерного апарату уретри. Для посилення тону останнього та м'язів тазового дна у жінок зі стресовим НС дослідники застосовували різні види електростимуляторів: вагінальний песарій у вигляді кільця (Alexander S., Rowan O., 1968); вагінальний циліндричний (De Soldenhoff R., McDonnell H., 1969); анальний (Hopkinson B.R., Lightwood R., 1967); анальний, вагінальний та промежинний (Kralj B. et al., 1977) [39, 50]. Однак метод набув популярності лише у 70-х роках минулого століття (рис. 24).

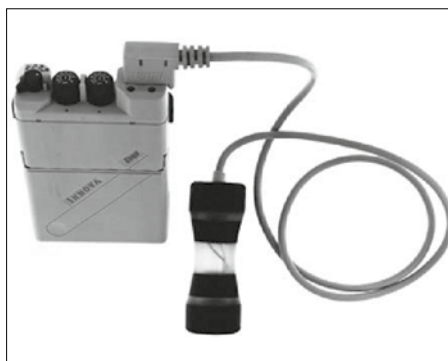


Рис. 24. Перші інтравагінальні електростимулятори для лікування НС у жінок (Courtesy of Innovative Outcome Solutions, Laguna Hills, CA) [37]

Черезшкірну електростимуляцію периферійних нервів (нейромодуляцію) при лікуванні нейрогенних порушень сечовипускання (гіпоконтракильності чи гіперактивності детрузора) вперше застосував G.S. Brindley et al. (1986) (сакральна інтрадуральна електростимуляція), а Е.А. Tanago і R.A. Schmidt (1988) – сакральну екстрадуральну (рис. 25) [5, 26, 47, 50, 55]. Лише у 1997 р. FDA дозволило використання сакральної електростимуляції з метою лікування гіперактивного сечового міхура (ГСМ) та імперативного НС [39]. Черезшкірну тибіальну електростимуляцію для лікування гіперактивного

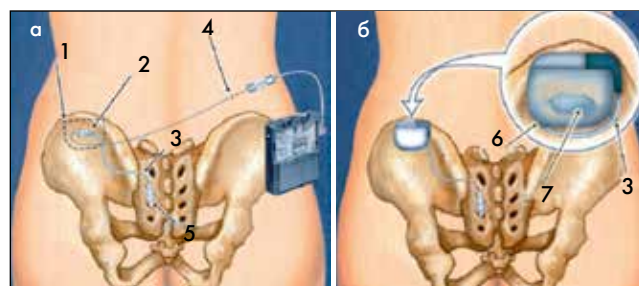


Рис. 25. Етапи (а, б) виконання постійної сакральної нейромодуляції сечового міхура у хворій з ГСМ: 1 – майбутня кишеня для постійного генератора; 2 – з'єднання електрода з черезшкірним подовжувачем; 3 – електрод; 4 – місце виходу черезшкірного подовжувача; 5 – якір для електрода; 6 – подовжувач електрода; 7 – з'єднання електрода з електродним подовжувачем [33]

сечового міхура вперше застосував McGuire et al. (1983), пудендальну – D. Voducek et al. (1986) (рис. 26, 27) [39].

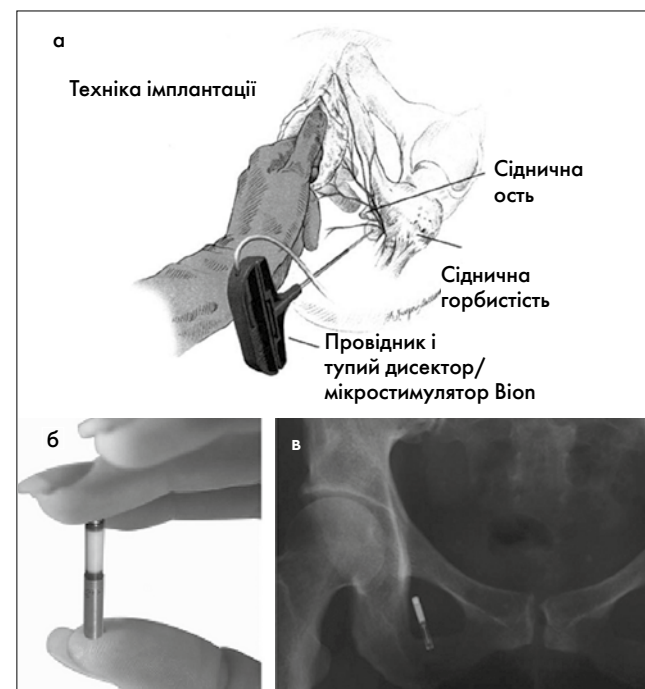


Рис. 26. Пудендальна електростимуляція (а) за допомогою імплантованого мікростимулятора Bion (б) у ділянці каналу Alcock (в) [36]

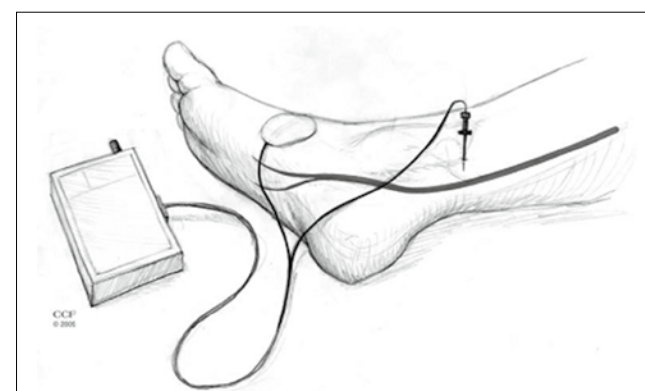


Рис. 27. Черезшкірна тибіальна електростимуляція [36]

У випадках нейрогенної та ненейрогенної гіперактивності детрузора із імперативним НС, рефрактерної до медикаментозної терапії, тренувань м'язів тазового дна та нейромодуляції, здійснюють введення ботулінічного токсину та аугментацію сечового міхура. В урологічній практиці ботулінічний токсин вперше застосував D. Dykstra et al. (1988) для лікування детрузорно-сфінктерної дисинергії [5]. Пізніше (1989) FDA дозволило використовувати ботулотоксин в офтальмології [39]. Для лікування гіперактивного сечового міхура та імперативного НС в основному використовують ботулотоксин А – ботокс (Allergan, США) та диспорт (Ipsen, Франція). Для цього пацієнтці під спинномозковою анестезією чи місцевим знеболенням за допомогою ендонейжктора (рис. 28) вводять 20 ін'єкцій ботулотоксину у вигляді розчину в стінку міхура (за винятком зони трикутника Льюто) на глибину 0,2-0,3 см.



Рис. 28. Введення ботулотоксину у стінку сечового міхура за допомогою ендонейжктора [36]

У 1952 р. W. Goodwin та C. Winter вперше запропонували проводити ентероцистопластику (аугментацію) хворим із імперативним НС [3, 13, 19, 43]. Мета аугментації (від англ. augmentation – «збільшення») полягає у створенні резервуара з низьким тиском, що дозволяє зменшити кількість мимовільних скорочень детрузора та усунути імперативне НС. Найбільш часто таку пластику сечового міхура виконують ділянкою тонкого кишечника. Разом із тим можуть бути використанні шлунок, сліпа та сигмоподібна кишки.

Ідея штучної уретри належить F.E.B. Foley (1891-1966) (США), який винайшов балонний катетер у 30-х роках XX ст. У червні 1972 р. F. Brantley Scott разом із William E. Bradley та Gerald W. Tim (США) провели імплантацію штучного сфінктера уретри 45-річній жінці [43, 47].

Американська компанія American Medical Systems (AMS) у 1980 р. випустила систему контролю НС — AMS792, а у 1982 р. — AMS800 (рис. 29).

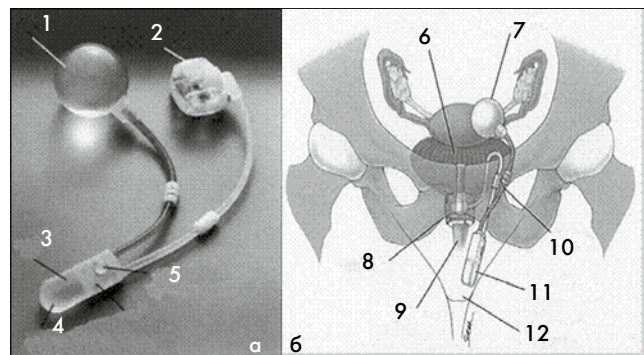


Рис. 29. Загальний вигляд штучного сфінктера уретри AMS 800 (а) та місце його встановлення (б) у жінок: 1 – балон; 2 – манжета; 3 – помпа; 4 – нижня м'яка частина помпи; 5 – кнопка деактивації; 6 – сечовий міхур; 7 – балон, у якому створюється тиск; 8 – манжета; 9 – уретра; 10 – трубка; 11 – контрольна помпа; 12 – велика статеві губа [36, 43]

Урофлоуметрію (графічну реєстрацію кількості виділеної сечі за одиницю часу) вперше виконав E. Rehfish у 1897 р., перша серйозна клінічна робота з урофлоуметрії була опублікована W.M. Drake у 1948 р., а перший електронний урофлоуметр був створений B. Von Garrelts (1956) [15, 50]. Цистометрію (реєстрацію змін внутрішньоміхурового тиску при наповненні або спорожненні сечового міхура) вперше виконав Schatz (1872), а 1881 р. A. Mosso та P. Pellicani сконструювали оригінальний пристрій для вимірювання внутрішньоміхурового тиску [15]. Останні автори при виконанні цистометрії виявили, що сечовий міхур адаптується до зростаючого об'єму введеної рідини без підвищення внутрішньоміхурового тиску. У 1927 р. D.K. Rose використав ртутний манометр та пристрій для реєстрації цистометрограми і запровадив термін «цистометрія». У 1923 р. V. Bonney опублікував перші результати одночасного вимірювання внутрішньоміхурового та внутрішньоуретрального тиску у жінок із НС та довів, що у них внутрішньоміхуровий тиск перевищує внутрішньоуретральний. Термін «уродинамічні дослідження» вперше запропонував D.M. Davis (1953), який присвятив свої праці вивченню фаз накопичення та спорожнення сечового міхура [14, 39]. У 1969 р. співробітники відділу медичної електроніки та урології госпіталю Св. Варфоломія у Лондоні M. Brown і J.E.A. Wickham описали метод реєстрації та вимірювання внутрішньоуретрального тиску (профілометрію уретри) [14, 39, 50].

У хворих зі стресовим НС має місце зниження внутрішньоуретрального тиску. Тиск закриття уретри (затуманий тиск) — це різниця між внутрішньоуретральним та внутрішньоміхуровим тиском; його зниження зустрічається у пацієнок із порушенням сфінктерної функції уретри. E.J. McGuire et al. 1993 р. ввели термін «поріг абдомінального тиску підтікання сечі» для визначення тиску в сечовому міхурі при позитивній пробі Вальсальви, коли має місце мимовільне виділення сечі із уретри за відсутності скорочень сечового міхура [17, 39].

Основними уродинамічними методами дослідження сфінктерної функції уретри є визначення максимального затуманеного тиску уретри (MUCP) та абдомінального порогового тиску підтікання сечі (ALPP). MUCP відображає пасивний опір сфінктерного апарату уретри (тонус сфінктерного апарату в стані спокою), а ALPP — активний опір при напруженні [13, 15, 19, 20, 24, 53, 55].

Визначення сфінктерної недостатності уретри у жінок із стресовим НС має важливе значення для вибору виду хірургічного лікування. За неефективності консервативної терапії та відсутності у хворой сфінктерної недостатності уретри виконують підвищуючі піхву і проксимальний відділ уретри операції (абдомінальні чи трансвагінальні кольпосуспензії та кольпопексії), а за наявності сфінктерної недостатності уретри — слінгові операції (субуретральні пластики, в гінекологічній літературі — уретропексії) для стиснення уретри. Сьогодні проведення уродинамічних досліджень є обов'язковим у жінок із НС при безуспішності початкового лікування цього захворювання [41, 56].

Історично гіпотези та теорії розвитку стресового НС зводилися до двох категорій: 1) порушення уретральної

підтримки; 2) сфінктерна дисфункція уретри [11, 18, 19, 29, 53, 55]. Н.А. Kelly (1914) після застосування повітряної цистоскопії виявив недостатнє змикання шийки сечового міхура у жінок зі стресовим НС у результаті порушень її тонусу та підтримки передньої стінки піхви. У таких випадках учений рекомендував виконувати плікацію передньої стінки піхви. У 1923 р. V. Bonney діагностував стресове НС лише у жінок, що народжували, пов'язавши захворювання із порушенням анатомічної підтримки уретри після травматичних пологів. Тест Bonney (відновлення положення міхурово-уретрального сегмента у порожнині таза) сьогодні використовують для моделювання та прогнозування успішності виконання залобкових кольпопексій та кольпосуспензій. У 30-х роках минулого століття домінувала саме теорія порушення анатомічної підтримки уретри завдяки працям W.E. Stevens, S.P. Smith (1937). Ці дослідники у пацієнок із НС розмістили металевий ланцюжок у сечовому міхурі та уретрі й рентгенологічно встановили порушення заднього міхурово-уретрального кута внаслідок послаблення анатомічної підтримки уретри [6, 39, 55] (рис. 30).

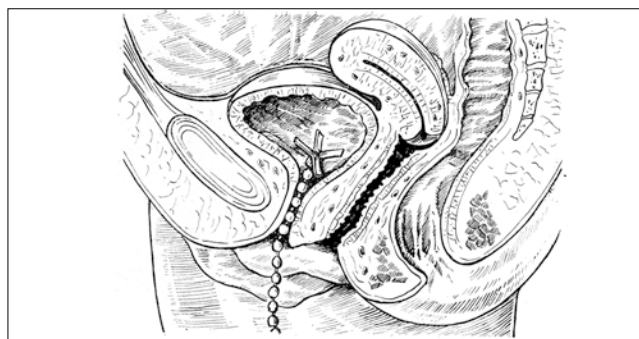


Рис. 30. Використання металевих ланцюжків для рентгенологічного виявлення порушення заднього міхурово-уретрального кута [6]

G.E. Enhorning (1961) [33] використав уретральний катетер із двома датчиками для одночасного вимірювання тиску у сечовому міхурі та уретрі й виявив, що у жінок, які утримують сечу, тиск в уретрі перевищує внутрішньоміхуровий у спокої та при напруженні. Він запропонував теорію манометричного тиску в закритій порожнині. Згідно з цією теорією, сечовий міхур та проксимальний відділ уретри знаходяться в черевній порожнині, закритій знизу тазовим дном. У нормі будь-яке підвищення внутрішньочеревного тиску передається (трансмітується) на ці ділянки рівномірно. При стресовому НС через послаблення м'язово-фасціальних підтримуючих тканин шийка сечового міхура та проксимальний відділ уретри опускаються нижче рівня сечостатевої діафрагми, виходять із манометричної порожнини, на відміну від міхура (рис. 31). При цьому виникає нерівномірна трансмісія внутрішньочеревного тиску: він передається на сечовий міхур і не передається на шийку сечового міхура та проксимальний відділ уретри. Внутрішньоуретральний тиск стає нижчим за показник суми внутрішньоміхурового та внутрішньочеревного тиску, у результаті чого виникає НС.

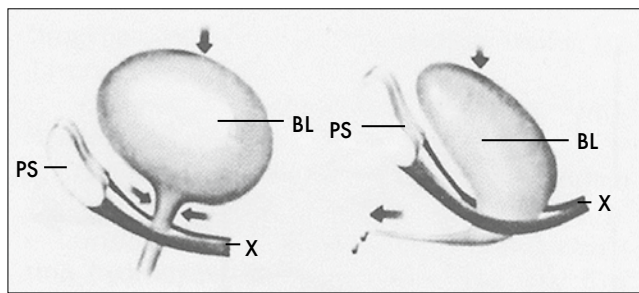


Рис. 31. Теорія G.E. Enhorning манометричного тиску в закритій порожнині: PS – лобковий симфіз; BL – сечовий міхур; X – сечостатева діафрагма [34]

На жаль, у вищеописаній теорії не роз'яснюється, чому не у всіх жінок із опущенням шийки сечового міхура та проксимального відділу уретри виникає стресове НС. Теорія давала пояснення ефективності залобкових кольпопексій та кольпосуспензій, які на той час (1960-1970 рр.) стали золотим стандартом лікування стресового НС у жінок.

Невдачі залобкових кольпопексій та кольпосуспензій, а також розвиток уродинаміки та нейрофізіологічних тестувань у пацієнок зі стресовим НС спонукали урологів до вивчення ролі порушень сфінктерної функції уретри у виникненні цього захворювання. Спочатку T.H. Green (1968), а потім E.L. McGuire et al. (1972, 1976) запропонували класифікацію стресового НС залежно від

гіпермобільності уретри та порушення її функції [13, 39, 55]. Саме вони ввели у практику визначення III типу стресового НС як порушення функції уретри (внутрішнього сфінктерного механізму), при якому шийка сечового міхура відкрита у спокої. У таких хворих автори рекомендували використовувати пубовагінальний (лобково-піхвовий) слінг для стиснення проксимального відділу уретри (в ділянці шийки сечового міхура) (рис. 32). У 1988 р. J.G. Blaivas та C.A. Olsson запропонували класифікацію стресового НС, яка ґрунтується на флюороскопічній картині гіпермобільності уретри та уродинамічних дослідженнях функціонального стану сфінктерного апарату уретри [4, 55].

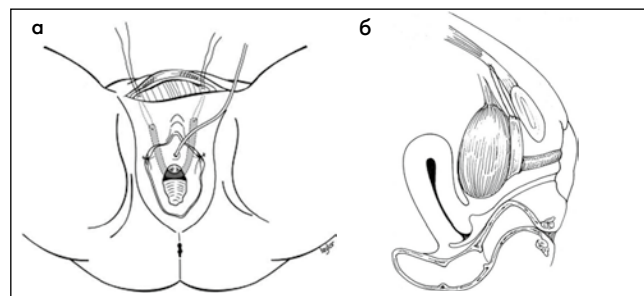


Рис. 32. Пубовагінальний слінг із апоневрозу прямих м'язів живота при лікуванні III типу стресового НС у жінок: а – вигляд спереду; б – вигляд збоку

У 1994 р. J.O.L. De Lancey [13, 18, 19, 29, 30, 53, 55] запропонував теорію «гамака» у виникненні стресового НС у жінок. Автор вважав, що уретра лежить у гамакоподібному шарі, утвореному тазовою фасцією та передньою стінкою піхви. Стабільність цього шару зумовлена тим, що латерально він прикріплений до внутрішніх країв м'яза-підйомача відхідника. При підвищенні внутрішньочеревного тиску виникає сила, яка направлена вниз та на передню поверхню уретри і притискає її до гамакоподібного шару (рис. 33). Від цілісності та стабільності цього шару залежить утримання уретри в порожнині таза й ефективність затуманеного механізму шийки сечового міхура та проксимального відділу уретри. Робота J.O.L. De Lancey ґрунтувалась на праці R. Zacharin (1961), який досліджував уретру та її підтримуючий апарат [13, 30, 45] (рис. 34).

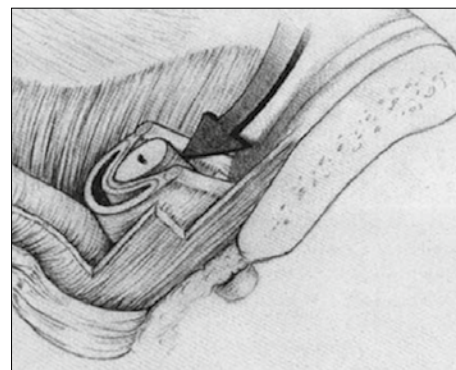


Рис. 33. Малюнок з оригінальної праці J. De Lancey (Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: The hammock hypothesis, 1994)



Рис. 34. Топографія уретри та її підтримуючого апарату у жінок (макропрепарат, поперечний розріз): U – уретра; LA (PCM) – м'яз-підйомач відхідника (лобково-куприковий м'яз); H – просвіт піхви; V – піхва; S – місце фіксації піхви до м'яза-підйомача відхідника [30, 45]

Сітчасті протези в урогінекології були запозичені з хірургії гриж разом із терміном tension-free — «вільні від натягу». Таким чином, для закриття дефектів фасцій встановлювали сітчасті протези без натягу. У 90-ті роки минулого століття професори Peter Petros (Австралія) та Ulf Ulmsten (Швеція) зробили два великі відкриття: 1) порушення функції сечового міхура та прямої кишки виникають не через ушкодження цих органів, а через ушкодження зв'язок піхви, які утримують ці органи; 2) для усунення ушкодження зв'язок піхви та відновлення функцій сечового міхура і прямої кишки слід використовувати штучні зв'язки — сітчасті протези [11, 12, 45]. P. Petros та U. Ulmsten (1990, 1994) запропонували інтегральну теорію виникнення стресового НС у жінок [12, 44, 45]. Згідно з цією теорією, утримання сечі, калу

Продовження на стор. 34.

В.І. Горовий, к. мед. н., Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Історичні аспекти вивчення проблеми нетримання сечі у жінок

Продовження. Початок на стор. 29.

та збереження правильної анатомії малого таза досягається при рівнодії трьох різнонаправлених сил у тазовому дні. У передньому напрямку діють передні відділи м'яза-підіймача відхідника, у задньому — задні, у нижньому — поздовжній м'яз прямої кишки (рис. 35-37). Подібна рівна дія можлива при адекватному функціонуванні фіксуючого апарату тазового дна. За недостатності лобково-уретральних зв'язок задні вектори м'язових зусиль починають переважати і створюються умови для НС. Автори запропонували встановлювати синтетичний пубовагінальний слінг TVT (tension-free vaginal tape) під середньою частиною уретри (де найбільш високий уретральний тиск) для заміщення втраченої функції лобково-уретральних зв'язок та лікування стресового НС у жінок (рис. 38) [12, 13, 44, 45].

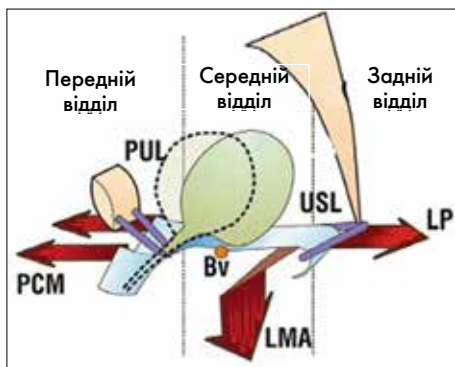


Рис. 35. Інтегральна теорія Р.Е. Петрос та У. Улмстен (1990, 2007) стресового НС (тривимірна схема тазового дна) [12, 44, 45]

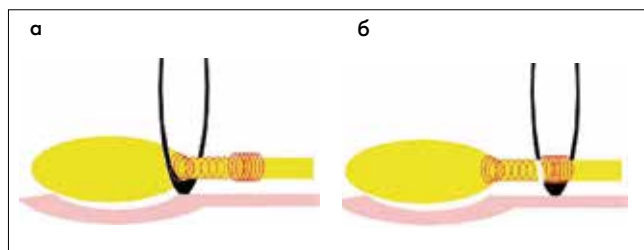


Рис. 36. Місце встановлення класичного проксимального (а) та середньоуретрального (б) слінга для стиснення уретри у жінок зі стресовим НС на фоні порушення функції уретри [45]

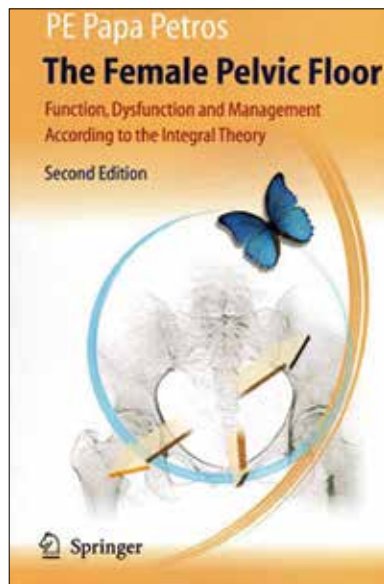


Рис. 37. Оригінальна робота Р.Е. Петрос (2007) із дослідження функції, дисфункції тазового дна жінки, а також лікування згідно з інтегральною теорією

Утримання сечі досягається за рахунок наступних сил: PUL — лобково-уретральна зв'язка; USL — крижово-маткова зв'язка; PCM — лобково-куприковий м'яз (частина м'яза-підіймача відхідника); LP — леваторне плато; LMA — поздовжній м'яз прямої кишки; Bv — місце фіксації сечового міхура до піхви.

У пошуках зниження рівня ускладнень у прооперованих пацієнток із НС американська компанія AMS

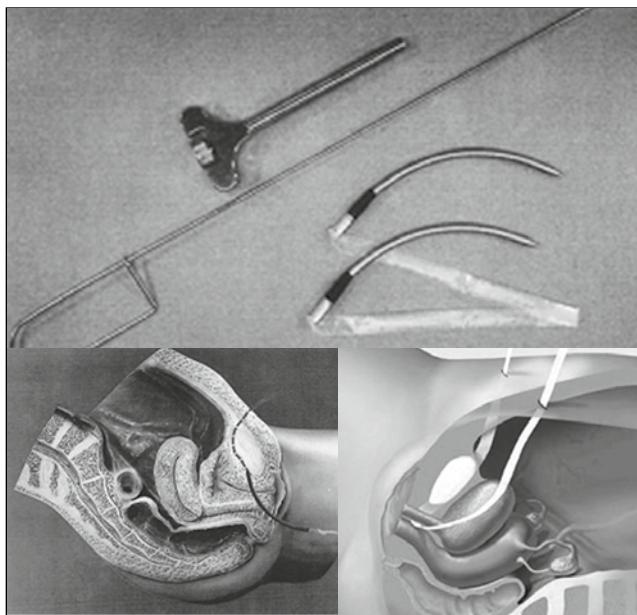


Рис. 38. Інструменти та методика виконання операції tension-free vaginal tape (TVT) (Ulmsten U., Johnson P., Rezapour M., 1999)

2001 р. впровадила нову методику пубовагінального поліпропіленового слінга — SPARC. Вона відрізняється від операції TVT тим, що троакар набору SPARC є значно тоншим за провідник TVT. Крім того, його проводять через два невеликих розрізи в надлобковій ділянці з надлобкової рани в рану піхви під контролем пальця з боку піхвової рани (методика top-down) [48].

Для зменшення кількості ускладнень (ушкодження сечового міхура, кишечника тощо) французький уролог Е. Delorme (2001) запропонував встановлювати синтетичний трансобтураторний слінг для лікування стресового НС у жінок (рис. 39). У 2004 р. вчений виконав 150 операцій трансобтураторним доступом за допомогою спеціального провідника та стрічки Uratape (Mentor-Porges). При цьому провідник він проводив з боку внутрішньої поверхні стегна через затульну мембрану в бік рани піхви (техніка outside-in) [32]. Бельгієць Jean de Leval (2003) [31] запропонував проводити трансобтураторний слінг з боку розрізу передньої стінки піхви через затульний отвір на стегно (техніка inside-out) для зниження ризику пошкодження сечового міхура, зробивши тим самим виконання цистоскопії необов'язковим.

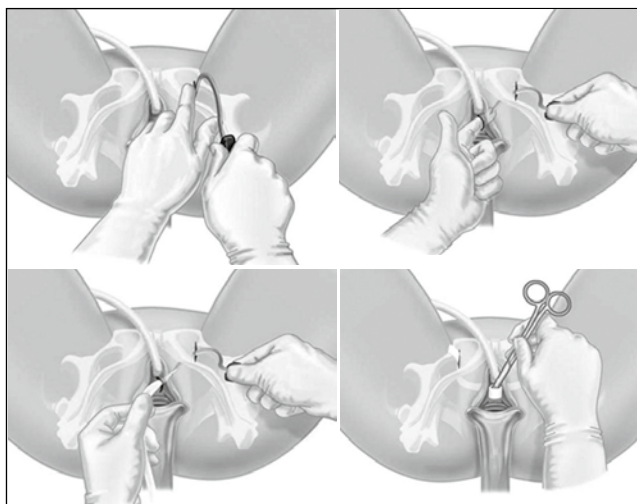


Рис. 39. Методика виконання трансобтураторного слінга (техніка outside-in) при хірургічному лікуванні стресового НС у жінок

У 1990-х роках з метою усунення пролапсу тазових органів та стресового НС у жінок для відновлення фасціально-зв'язкового апарату тазового дна активно застосовували синтетичні сітчасті протези. Через значний (близько 10%) відсоток специфічних ускладнень після встановлення сітчастих протезів (ерозія піхви, сечового міхура та уретри; екструзія сітки; інфекційні процеси у рані піхви та таза) FDA у 2011 р. оголосило про зважений підхід лікарів до їх застосування для корекції

дефектів фасціально-зв'язкового апарату тазового дна з урахуванням доцільності та корисності реконструктивної операції. Заява Європейської асоціації урологів (EAU) та Європейської урогінекологічної асоціації (EUGA) стосовно використання синтетичних імплантів у лікуванні пролапсу тазових органів та стресового НС також обмежує застосування сітчастих протезів, за винятком середньоуретрального синтетичного слінга (MUSS) [28]. Відомий професор урології, завідувач відділенням жіночої урології, уродинаміки та реконструктивної урології Каліфорнійського університету (США) Shlomo Raz після виконання понад 1600 операцій із корекції стресового НС та пролапсу тазових органів (без використання троакарів) відмовився від сітчастих синтетичних протезів і рекомендує використовувати лише місцеві тканинні матеріали для усунення пролапсів [16, 39].

Створення Міжнародного товариства з утримання сечі та проведення Міжнародних консультацій щодо НС

Міжнародна урогінекологічна асоціація (IUGA) була створена в Мексиці 1976 р. під час сесії Міжнародної федерації гінекологів та акушерів (FIGO) завдяки зусиллям двох колег-гінекологів — професорів Axel Ingelman-Sundberg (Швеція) та Jack Rodney Robertson (США), які глибоко вивчали та цікавилися питаннями урології [53]. А. Ingelman-Sundberg, відомий у той час у колах урологів своїми працями з класифікації стресового НС та лікування гіперактивного сечового міхура, був віце-президентом FIGO. J.R. Robertson вважають батьком урогінекології, він модифікував цистоскоп (уретроскоп Robertson) для проведення динамічної уретроскопії у жінок із НС.

Міжнародне товариство з утримання сечі (ICS) було створено Eric Glen 1971 р. спочатку як Клуб із нетримання з метою вивчення функцій та дисфункцій нижніх сечовивідних шляхів, кишечника та тазового дна. Комітети зі стандартизації термінології дисфункцій нижніх сечовивідних шляхів були створені у 1973 р. через необхідність уніфікації термінів для визначення функцій та дисфункцій нижніх сечовивідних шляхів. Перший звіт (повідомлення) про стандартизацію термінології функцій нижніх сечовивідних шляхів був опублікований у 1976 р., останній — у 2002-му [22] (рис. 40). Визначення функцій та дисфункцій нижніх сечовивідних шляхів (термінологія) були узгоджені із ВООЗ (WHO) й опубліковані 2001 р. у МКХ-10. У 2002 р. підкомітет ICS рекомендував визначати дисфункції нижніх сечовивідних шляхів таким чином: як симптом (визначають при опитуванні), ознаку (при огляді та тестах) та стан (при уродинамічному дослідженні) [22].



Рис. 40. Засідання комітету ICS зі стандартизації термінології функцій та дисфункцій нижніх сечовивідних шляхів (Копенгаген, 1976). Зліва направо: Derek Griffiths, Hansjorg Melchior, Norman Zinner, Art Sterling, Tage Hald, Eric Glen, David Rowan, Patrick Bates

ICS видає свій журнал Neurourology and Urodynamics, проводить щорічні конференції в різних куточках світу й натеper об'єднує понад 3 тис. членів із 80 країн. Штаб-квартира ICS знаходиться в м. Бристолі (Велика Британія). Генеральним секретарем ICS на сьогодні є Sherif Mourad (Єгипет). У 2010 р. IUGA та ICS опублікували оновлену термінологію дисфункцій нижніх сечовивідних шляхів та пролапсу тазових органів жінки [40]. У 2019 р. запланована 49-та конференція ICS у Гетеборзі (Швеція).

Перша Міжнародна консультація з нетримання сечі (ICI) відбулась у 1998 р. у Монако як наслідок зростання захворюваності на НС у світовій популяції до 200 млн осіб. Необхідно було згуртувати спільні зусилля всіх

провідних міжнародних спеціалістів для поліпшення результатів лікування цієї складної патології. Особлива увага була приділена наданню допомоги пацієнткам із Африки з міхурово-піхвовими норицями після затяжних (тривалих) пологів та пологової травми.

Друга ІСІ проходила 2001 р. у Парижі [41]. Під час цієї консультації розглядалися питання не лише НС, а й проблеми пролапсу тазових органів і нетримання калу. Ця консультація об'єднала зусилля урологів, гінекологів, проктологів та інших спеціалістів у наданні кваліфікованої допомоги вищезазначеному контингенту хворих. Друга ІСІ була проведена під егідою ICS, Міжнародної консультації з урологічних хвороб (ICUD) та ВООЗ.

Третя ІСІ відбулася 2004 р., четверта — 2008 р. у Парижі. За цей час були створені комітети з провідних світових фахівців, які спеціалізуються на проблемах НС, нетримання калу, пролапсу тазових органів у жінок, акушерських сечостатеви́х нориць, а також було запроваджено новий комітет із проблеми больового синдрому сечового міхура. На основі даних літератури та особистого досвіду провідні вчені світу впровадили рівні доказовості (від 1 до 4) та ступені рекомендацій (від А до С) у діагностиці й лікуванні НС та вищезгаданої патології. EAU використовує розробки (алгоритми) ІСІ й щорічно видає рекомендації з проблеми НС у жінок, чоловіків, дітей та осіб похилого віку, а також при неврологічній патології [56]. У 2006 р. рекомендації EUA та Європейської урогінекологічної асоціації (EUGA) із НС були перекладені українською мовою й опубліковані в Україні. Кожна ІСІ завершувалась виданням нової книги світових експертів Incontinence.

П'ята ІСІ відбулася в лютому 2012 р. у Парижі під егідою ICUD та EUA (EUGA) й у співпраці з міжнародними асоціаціями урологів, гінекологів і спеціалістів з уродинаміки. Було створено 23 комітети з 200 експертів із проблем НС та калу, пролапсу тазових органів, акушерських сечостатеви́х нориць та больового синдрому сечового міхура. У 2013 р. вийшло нове, п'яте видання ІСІ Incontinence під головуванням професора Бристольського інституту урології Paul Abrams (Велика Британія).

Завдяки Р. Abrams урогінекологія збагатилася чудовими книгами з проблеми НС та уродинаміки [23, 24, 41]. Шоста ІСІ відбулась у Токіо 2016 р., а у 2017 р. під егідою ICS та ICUD вийшло нове двотомне (шосте) видання ІСІ Incontinence (рис. 41).

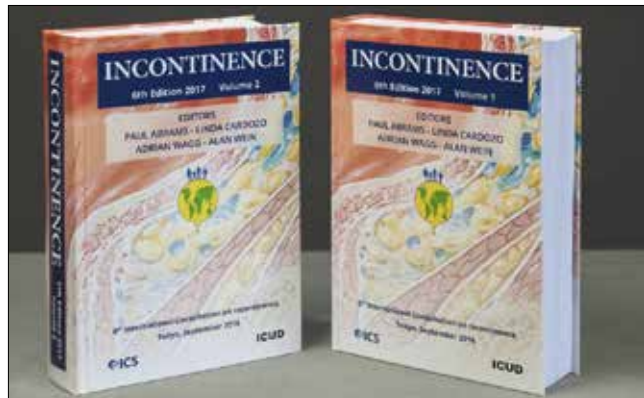


Рис. 41. Двотомне керівництво Incontinence, видане після проведення шостої ІСІ (2017) [41]

На завершення варто згадати слова професора Jack R. Robertson, одного із засновників Міжнародної урогінекологічної асоціації, який у передмові до книги Н.Р. Drutz et al. «Female pelvic medicine and reconstructive pelvic surgery» (2003) [35] написав: «We all stand on the shoulders of pioneers before us, and pray that our work will be continued by new, enthusiastic, capable physicians» («Ми всі стоїмо на плечах новаторів до нас і молимося, щоб наша робота була продовжена новими здібними лікарями-ентузіастами»).

Література

1. Возианов А.Ф., Люлько А.В., Сєрняк П.С. Пузырно- і уретрогенитальні свищі у жінок. — К: Здоров'я, 1991. — 118 с.
2. Горовий В.І., Барало І.В. Сечостатеви́ нориці у жінок // Медичні аспекти здоров'я жінки. — 2015. — № 1 (87). — С. 5-25.
3. Горовий В.І., Гіперактивний сечовий міхур у жінок // Медичні аспекти здоров'я жінки. — 2016. — № 1 (97). — С. 3-17.
4. Горовий В.І., Капшук О.М., Яцина О.І та ін. Класифікація стресового нетримання сечі у жінок // // Медичні аспекти здоров'я жінки. — 2017. — № 6 (111). — С. 60-63.
5. Лекции по урологии / Под ред. Н.А. Лопаткина, А.Г. Мартова. — М: Медицинское информационное агентство, 2008. — 576 с.
6. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии, 2-е изд. — М: Медицина, 1986. — 488 с.
7. Малей М. Иоахим Альбарран: путь от кубинского сироты до номинанта Нобелевской премии // Медицинские аспекты здоровья мужчины. — 2015. — № 3. — С. 62-65.
8. Переверзев А.С. Клиническая урогинекология. — Харьков: Факт, 2000. — 360 с.
9. Переверзев А.С., Козлюк В.А. Симптомы нижних мочевых путей. Харьков: Факт, 2009. — 431 с.
10. Переверзев А.С. Пузырно-влагалищные свищи: этиология, выбор метода лечения и профилактика // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2010. — № 3 (20). — С. 60-65.
11. Петров С.Б., Куренков А.В., Шкарупа Д.Д., Карнаухов И.В. Механизм удержания мочи у женщин и предпосылки клинической эффективности синтетического среднеуретрального слинга // Журнал акушерства женских болезней. — 2009. — Т. LVIII. — Вып. 3. — С. 86-94.
12. Петрос П. Женское тазовое дно. Функции, дисфункции и их лечение в соответствии с интегральной теорией: Пер. с англ. под ред. Д.Д. Шкарупы. — М: МЕДпресс-информ, 2016. — 400 с.
13. Практична урогінекологія: курс лекцій / За ред. В.І. Горового. — Вінниця: Вінницька обласна друкарня, 2015. — 728 с.
14. Пушкар Д.Ю., Гумин Л.М. Уродинамические исследования у женщин. — М: МЕДпресс-информ, 2006. — 136 с.
15. Пушкар Д.Ю., Касян Г.Р. Функциональная урология и уродинамика. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 376 с.
16. Раз Ш. Атлас реконструктивной хирургии влагалища: Пер. с англ. под ред. В.Е. Радзинского. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 312 с.
17. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Уродинамические аспекты недержания мочи при напряжении у женщин. — С.-Петербург: Синтез Бук, 2008. — 240 с.
18. Горовий В.І., Головенко В.П., Процепко О.О. та ін. Стресове нетримання сечі у жінок. — Вінниця: РВБ ВАТ «Вінблдрукерія», 2003. — 304 с.
19. Сучасні принципи діагностики та лікування нетримання сечі у жінок без пролапсу тазових органів: Метод. рекомендації / Горовий В.І., Мазорчук Б.Ф., Чайка Г.В. та ін. — Вінниця: Вінницька обласна друкарня, 2014. — 148 с.
20. Урологическая гинекология: Практическое руководство для врачей / Под ред. Ю.В. Цвелева, С.Б. Петрова. — С.-Петербург: ООО «Издательство Фолиант», 2006. — С. 3-18.
21. Херт Г. Оперативная урогинекология: Пер. с англ. под ред. Н.А. Лопаткина, О.И. Аполихина. — М: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 276 с.
22. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. Neurourology and Urodynamics. 2002. Vol. 21. P. 167-178.
23. Abrams P. Artibani W. Understanding stress urinary incontinence. Belgium: Ismar Healthcare, 2004. — 96 p.
24. Abrams P. Urodynamics. 3rd ed. Springer-Verlag London Limited, 2006. — 340 p.
25. Burch J.C. Urethrovaginal fixation to Cooper's ligament for the correction of stress incontinence, cystocele and prolapse. Am.J. Obstet. Gynecol. — 1961. — Vol. 81. — № 2. — P. 281-292.

26. Braun P.M., Seif C., Van der Horst C., Junemann K.P. Neuromodulation — sacral, peripheral and central: current status, indications, results and new developments. EAU Update series. — 2004. — Vol. 2. — P. 187-194.
27. Campbell-Walsh Urology. Kavoussi L.R. et al. 10th ed. Elsevier Saunders, 2012. — 3754 p.
28. Chapple C.R., Cruz F., Drffieux X. et al. Consensus Statement of the European Urology Association and European Urogynecology Association on the use of implanted materials for treatment pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. Eur. Urol. — 2017. — Vol. 72 (3). — P. 424-431.
29. Cundiff G.W. The pathophysiology of stress urinary incontinence: a historical perspective. Rev. Urol. 2004. Vol. 6 (suppl. 3). P. 10-18. DeLancey J., Gosling J., Creed K. et al. Gross anatomy and cell biology of the lower urinary tract. Incontinence. Abrams P. et al. 2nd ed. Paris: Health Publication Ltd, 2002. — P. 19-82.
30. de Leval J. Novel surgical technique the treatment of female stress urinary incontinence: transobuturator vaginal tape inside-out. Eur. Urol. 2003. — Vol. 44. — P. 724-730.
31. Delorme E., Droupy S., de Taurac R., Delmas V. Transobuturator tape (Uratape): a new minimally-invasive procedure to treat female urinary incontinence. Eur. Urol. 2004. — Vol. 45. — P. 203-207.
32. Enhorning G.E. Simultaneous recording of intravesical and intraurethral pressure. Acta Chir. Scand. — 1961. — Vol. 176. — P. 1-68.
33. Enhorning G.E. A concept of urinary incontinence. Urol. Int. — 1976. — Vol. 31. — P. 3-5.
34. Female pelvic medicine and reconstructive pelvic surgery / Drutz H.P. et al. Springer, 2003. — 536 p.
35. Female urology, urogynecology, and voiding dysfunction. Vasavada S.P. et al. New York: Marcel, 2005. — 950 p.
36. Female urology. A practical clinical guide / Goldman H.B., Vasavada S.P. Humana Press Inc., 2007. — 434 p.
37. Female genital prolapse and urinary incontinence. Gomel V., van Herendael B. Informa Healthcare, 2008. — 254 p.
38. Female urology. Raz S., Rodriguez L.V., 3rd ed. Elsevier Saunders, 2008. — 1038 p.
39. Haylen B.T., Dirk de Ridder, Freeman R.M. et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continent Society (ICS) joint report on terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourology and Urodynamics, 2010. — Vol. 29. — P. 4-20.
40. Incontinence. Albrams P. et al. 6th ed. ICS. ICUD, 2017. — 2336 p.
41. Marshall V.F., Marchetti A.A., Krantz K.E. The correction of stress incontinence by simple vesicourethral suspension. Surg. Gynecol. Obstet, 1949. — Vol. 88. — P. 509-518.
42. Motague D., Gill I., Andermeier K., Ross J.N. Textbook of reconstructive urological surgery. Informa UK Ltd., 2008. — 816 p.
43. Petros P.E., Ulmstern U.I. An integral theory of female urinary incontinence: experimental and clinical consideration. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 1990. — Vol. 153. — P. 7-32.
44. Petros P. The female pelvic floor. Function, dysfunction and management to the integral theory. 2nd ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2007. — 260 p.
45. Raz S., Stothers L., Chopra A. Vaginal reconstructive surgery for incontinence and prolapse. Campbell's Urology / P.C. Walsh et al., 7th ed. Vol. 1. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998. — P. 1059-1094.
46. Schultheiss D. A brief history of urinary incontinence and its treatment. Incontinence / Abrams P., Cardozo L., Khoury S., Wein A., 4th. ed. Health Publication Ltd., 2009. — P. 21-34.
47. Smith's textbook of endourology. Smith A.D. et al., 3rd ed. Black Well Publishing Ltd, 2012. — 1722 p.
48. Stamey T.A. Urinary incontinence in female: the Stamey endoscopic suspension of the vesical neck for stress urinary incontinence // Campbell's Urology / Edited by Walsh P.C. et al., 6th ed. — Vol. 3. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992. — P. 2829-2850.
49. Stanton S.L., Monga A.K. Clinical urogynaecology, 2nd ed. Churchill Livingstone, 2000. — C. 742.
50. Te Linde's operative gynecology. Rock J.A., Thompson J.D., 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 1175-1205.
51. Te Linde's operative gynecology. Rock J.A., Jones H.W., 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2008. — 1470 p.
52. Textbook of female urology and urogynaecology. Cardozo L., Staskin D., 2nd ed. Informa Healthcare, 2006. — 1384 p.
53. Urogynecology in primary care. Culligan P.J., Goldberg R.P. Springer. Verlag London, 2007. — 166 p.
54. Urogynecology and reconstructive pelvic surgery. Walters M.D., Karman M.M. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007. — 600 p.
55. EAU Guidelines on urinary incontinence in adults. Burkhard F.C. et al., 2018. — 89 p.

ДАЙДЖЕСТ

УРОЛОГІЯ

Точность текущих референсных значений морфологии сперматозоидов: есть ли повод сомневаться?

Исследование, проведенное группой датских и американских специалистов, показало, что 67% мужчин с морфологией сперматозоидов от 5 до 14% присущи факторы, потенциально связанные с мужским бесплодием. Этот факт повышает вероятность того, что текущее референсное значение морфологии, предложенное ВОЗ в 2010 году, может приводить к упущению возможностей в выявлении бесплодных пациентов.

Бесплодие — распространенное заболевание, которое встречается у 15% европейских пар. Примерно в 50% случаев проблема обусловлена нарушениями фертильности у мужчины. Краеугольным камнем в диагностике мужского фактора бесплодия признан анализ спермы. Большинство клиник по всему миру оценивают качество спермы в соответствии с «Руководством ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека». Этот документ содержит информацию о правилах сбора, обработки образцов спермы и референсных значениях показателей спермограммы. В 2010 году ВОЗ пересмотрела все нормальные значения параметров эякулята. Изменения были основаны на проведенном Cooper et al. метаанализе данных 4,5 тыс. фертильных мужчин (в это исследование были отобраны мужчины, у партнерш которых в течение последних 12 месяцев была диагностирована беременность). В качестве новых пороговых значений референсных диапазонов авторами были определены 5-е проценти́ли параметров спермы.

Обновленные значения очень отличаются от тех, которые были установлены ВОЗ ранее, по результатам исследований среди бесплодных пар. Несмотря на то что метод определения референсных диапазонов, предложенный Cooper et al., был признан более объектив-

ным, дебаты вокруг него не утихают. Самое значительное изменение претерпело референсное значение морфологии сперматозоидов. Если до 2010 года нормальной считалась морфология не ниже 15%, то после — не ниже 4%. Новая норма была подвергнута критике со стороны специалистов: под сомнение была поставлена целесообразность определения референсных значений для бесплодных пациентов на группе фертильных мужчин.

Андрологи высказали опасение, что текущие нормы ВОЗ могут давать некорректную оценку мужской фертильности. Ученые Копенгагенского, Мичиганского университетов и Университета Толедо провели исследование, чтобы выяснить, насколько часто у мужчин из бесплодных пар с морфологией сперматозоидов от 5 до 14% выявляются факторы бесплодия. Для этого специалисты изучили истории болезни пациентов с морфологией спермы 5-14%, которые проходили обследование в Мичиганском центре репродуктивной медицины в период с мая 2012 года по май 2014 года. Параметры спермы, уровни гормонов и информация, связанная с бесплодием, были собраны в деидентифицированную базу данных. Пациенты были разделены на группы: «Варикоцеле», «Гипогонадизм», «Копулятивная дисфункция», «Антиспермальные антитела», «Другое» и «Нет диагноза». Всего в исследование были включены 253 пациента. Из них 96 (38%) имели клиническое варикоцеле; 44 (17%) — гипогонадизм; 4 (2%) — копулятивную дисфункцию; 11 (4%) — антиспермальные антитела; 15 (6%) — другие проблемы, возможно, связанные с бесплодием. В целом, почти у 67% мужчин были выявлены состояния, которые потенциально могут считаться этиологией мужского бесплодия. Аналогичные результаты были получены для мужчин с изолированной низкой морфологией (n=194). Исследование было опубликовано в Scandinavian Journal of Urology and Nephrology.

По материалам <http://urodigest.ru>

Канефрон® Н

Інвестиція в ефективність лікування



Канефрон® Н покращує результати комплексної терапії запальних процесів сечових шляхів та СКХ:

- Зменшує частоту рецидивів циститу на 56,3%¹, хронічного пієлонефриту на 91%²
- Запобігає повторному каменеутворенню на 68%³
- Прискорює клініко-лабораторне відновлення після інвазивних втручань⁴

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для фахівців 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 г 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. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. 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.

Джерело: 1. Savadash and Shulyak Clinical Phytoscience (2017) 3:9 (DOI 10.1186/s40816-017-0046-7) 2. Мартинюк Л.П., Бутвин С.М., «Почки» №3, 2018 г «Ефективність лікування рецидивуючого пієлонефриту з використанням Канефрону® Н у хворих зі зниженою функцією нирок» 3. Черненко В.В., Урологія №4, 2005 «Сучасні підходи до про- та метафілактики сечокам'яної хвороби» 4. Мартов А.Г. ЭФ. Урология. 4/2012 «Возможности применения препарата Канефрон® Н в реабилитации пациентов после выполнения эндоскопических операций».

Виробник: ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9.
Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; E-MAIL: INFO@BIONORICA.COM

