



Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com



№ 1 (22) 2021 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 86683

Урологія

Нефрологія

Андрологія

Тема номера «У фокусі уваги – гостре пошкодження нирок»



Доктор медичних наук,
професор

Claudio Ronco

Лечение острого
повреждения почек
у пациентов
с коронавирусной
инфекцией COVID-19

Читайте на сторінці **19**



Доктор медичних наук,
професор

Віктор Стусь

Хибний крипторхізм
та чоловіче непліддя:
патологічний зв'язок

Читайте на сторінці **4**



Доктор медичних наук,
професор

Едуард Стаховський

Протиріччя
в проблемі
раку нирки

Читайте на сторінці **14**



Доктор медичних наук,
професор

В'ячеслав Григоренко

Жіноча
передміхурова
залоза – не міф,
а реальність

Читайте на сторінці **10**



Дмитрий Соколов

Современные
возможности
лабораторной
диагностики
при остром
повреждении почек

Читайте на сторінці **18**



Флосін[®]

тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг

Лікування функціональних розладів
з боку нижніх сечовивідних шляхів
при доброякісній гіперплазії
передміхурової залози¹

- Швидкий початок дії²
- Уроселективний³: не викликає клінічно значущого зниження АТ¹
- Діє цілодобово¹

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування
лікарського засобу ФЛОСІН[®] (FLOSIN[®])¹

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули тверді з модифікованим вивільненням. **ПОКАЗАННЯ.** Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до діючої речовини, включаючи медикаментозно-індукований ангіонабряк, або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; наявність в анамнезі ортостатичної гіпотензії; тяжка печінкова недостатність. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Одна капсула щодня, яку приймають після сніданку або першого живлення їжі за день. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** запаморочення, головний біль, нирковий біль, відчуття серцебиття, ортостатична гіпотензія; риніт; запор, діарея, нудота, блювання; висипання, свербіж, кропив'янка, ангіонабряк; розлади еякуляції, включаючи ретроградну еякуляцію і недостатність еякуляції, пріапізм; астения та інші. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом. ¹За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН[®], затвердженої наказом МОЗ України № 1635 від 07.09.2018, Р.П. № UA/8350/01/01.

Виробник ФЛОСІН[®] – Менаріні – Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097, Дрезден, Німеччина.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН[®], затверджена наказом МОЗ України № 1635 від 07.09.2018, Р.П. № UA/8350/01/01. 2. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group/Urology. 1998. Jun; 51(6):892-900. 3. Lowe FC. Summary of Clinical Experiences With Tamsulosin for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Reviews in Urology. 2005;7(Suppl 4):S13-S21. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ[®] УНО, затверджена наказом МОЗ України № 91 від 17.01.2020, Р.П. № UA/10417/01/01. *Фармакологічні властивості.

За додатковою інформацією щодо лікарських засобів звертатися до Представництва «Берлін-Хемі / А. Менаріні Україна ГмбХ». м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494 33 88. Факс: +38 (044) 494 33 89. Інформація про лікарські засоби. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. UA_Pro_03-2020_V1_Press. Останній перегляд 11.02.2020.



Простамол[®] УНО

густого спиртового екстракту із плодів пальми пілкарподібної (Sesuvium portulacastrum) 320 мг

Лікування дорослих чоловіків із утрудненим
сечовипусканням при доброякісній гіперплазії
передміхурової залози I та II стадії
за класифікацією Alken⁴

- Гальмування росту тканин передміхурової залози^{4*}
- Зменшення розладів сечовипускання⁴
- Протизапальна і протинабрякова дія^{4*}
- Не впливає на статеву функцію⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування
лікарського засобу ПРОСТАМОЛ[®] УНО (PROSTAMOL[®] UNO)⁴

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули м'які. **ПОКАЗАННЯ.** Простамол[®] УНО застосовується для лікування дорослих чоловіків із утрудненим сечовипусканням при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії за класифікацією Alken. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших допоміжних речовин. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Дозування. Простамол[®] УНО приймають по 1 м'якій капсулі 1 раз на добу в один і той же час. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** нечасто – нудота, блювання, діарея, біль у животі (особливо при прийомі препарату натще); частота невідома – алергічні реакції або реакції гіперчутливості, головний біль. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** Без рецепта.

⁴За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ[®] УНО, затвердженої наказом МОЗ України № 91 від 17.01.2020, Р.П. № UA/10417/01/01.

Виробник ПРОСТАМОЛ[®] УНО – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінікер Бер 125, 12489, Берлін, Німеччина.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

+IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

HCМ МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ
МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



**II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ**

За підтримки:



Комітету Верховної Ради України
з питань здоров'я нації, медичної
допомоги та медичного страхування



Міністерства
охорони здоров'я
України



Київської міської
державної
адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



20–22 квітня 2021 року

Організатори:



ВАКХАМ
Всеукраїнська Асоціація клінічних
і лабораторної медицини



УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

**ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ,
ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ**

КРАЇН



25

50



НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ



250



500



ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ



10 000

100



ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

☎ +38 (099) 532-40-35

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

☎ +38 (067) 427-38-86

@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Сучасний погляд на фітотерапію хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є найпоширенішим урологічним захворюванням серед чоловіків похилого віку, яке не тільки призводить до значного погіршення якості життя, а й може спричинити таке потенційно небезпечне ускладнення, як гостра затримка сечі. Цей огляд літератури присвячений ефективності та безпечності використання фітотерапевтичних лікарських засобів, зокрема екстракту із плодів пальми пілкоподібної (*Serenoa repens*), для полегшення симптомів і запобігання прогресуванню ДГПЗ. Ключові слова: ДГПЗ, СНСШ, *Serenoa repens*, Простамол® Уно.

ДГПЗ є найпоширенішим урологічним захворюванням, що зустрічається у чоловіків похилого віку, частота якого поступово зростає: з 50% серед пацієнтів старше 50 років до 80% серед пацієнтів старше 70 років (Bergu S.J. et al., 2015). ДГПЗ — це гістологічний діагноз, що характеризується гіперпроліферацією стромальних і залозистих клітин у перехідній зоні та періуретральних ділянках передміхурової залози (Schalken J.A. et al., 2015). На сьогодні патогенез захворювання достеменно не відомий, але протягом останнього десятиліття дедалі більше даних свідчать про те, що запалення відіграє ключову роль у його розвитку та прогресуванні (Bostanci Y. et al., 2013).

Доведено, що у пацієнтів із хронічним запаленням і ДГПЗ спостерігається більший об'єм залози, більш виражені клінічні прояви захворювання та вища ймовірність розвитку гострої затримки сечі, ніж у чоловіків без супутнього запалення (Gandaglia G. et al., 2013). Крім того, існують доказові дані, що останнє може сприяти не лише збільшенню об'єму передміхурової залози, а й бути причиною неопластичних змін її структури. Було виявлено надзвичайно суцільну кореляцію бактеріальної колонізації тканини передміхурової залози та хронічного запалення з діагнозом раку передміхурової залози. Дані генетичних досліджень підтверджують гіпотезу про те, що запалення стимулює канцерогенез, спричиняючи пошкодження клітин та їх геному й сприяючи неоплазії (Sciarrà A. et al., 2008).

На початкових стадіях захворювання переважно протікає безсимптомно. На практиці лише чверть чоловіків із гістологічною ДГПЗ мають клінічні прояви у вигляді симптомів нижніх сечовивідних шляхів (СНСШ). Проте, як показали нещодавні дослідження, безсимптомне гістологічне запалення викликає безперервне ушкодження, загоєння та регенерацію тканини передміхурової залози, що призводить до збільшення маси й об'єму останньої, посилення тонуусу гладком'язових структур за рахунок стимуляції α -адренорецепторів, що спричиняє порушення відтоку сечі. Як наслідок, безсимптомний перебіг ДГПЗ переходить у симптоматичний (Taoka R., Kakehi Y., 2017).

До СНСШ відносяться:

- потреба в більш частому сечовипусканні, особливо вночі;
- слабке або переривчасте сечовипускання;
- відчуття неповного спорожнення сечового міхура;
- больові відчуття при сечовипусканні і т.д.

Крім того, ДГПЗ може викликати порушення чоловічої статевої функції, що значно погіршує якість життя пацієнтів і негативно впливає на їхній психоемоційний стан.

Надзвичайно важливо вчасно оцінити наявність у пацієнта факторів ризику прогресування ДГПЗ, адже вчасно розпочате консервативне лікування дозволяє запобігти ускладненням захворювання.

Основними критеріями прогресування ДГПЗ є наступні:

- збільшення бала за шкалою IPSS;
- ступінь зниження максимальної швидкості потоку сечі;
- збільшення об'єму залишкової сечі;
- збільшення об'єму передміхурової залози;
- вік;
- рівень простатичного специфічного антигена (ПСА).

Суб'єктивна оцінка хворими погіршення їхнього стану, що визначається за міжнародною системою сумарної оцінки симптомів захворювань передміхурової залози (IPSS), на даний час є важливою ознакою прогресування ДГПЗ, оскільки вона дозволяє лікарю обирати найбільш доцільний варіант лікування. Незважаючи на те що більшість пацієнтів мають незначно виражені симптоми захворювання, результати дослідження показали, що 36% пацієнтів із групи пильного очікування були прооперовані протягом п'яти років, тому чоловікам із факторами прогресування захворювання показана консервативна терапія (Crawford E.D. et al., 2005).

Останнім часом дедалі більше уваги приділяється використанню фітотерапевтичних засобів для полегшення симптомів ДГПЗ. За даними G. Bales et al. (1999), кожен третій чоловік, який проходить консервативне лікування ДГПЗ, віддає перевагу саме рослинним лікарським засобам. Серед фітотерапевтичних агентів екстракт із плодів пальми пілкоподібної (*Serenoa repens*) є найбільш вивченим і широко використовуваним.

Екстракт *Serenoa repens* має комплексний механізм дії, зумовлений різноманітністю хімічних сполук у складі екстракту, головними з яких є фітостероли та вільні неестерифіковані жирні кислоти, що забезпечують антиандрогенний, антипроліферативний і протизапальний ефекти.

Антиандрогенний ефект *Serenoa repens* пов'язаний із блокуванням зв'язування дигідротестостерону з рецептором, що призводить до гальмування активності 5- α -редуктази. Науковцями ще в минулому столітті було доведено, що екстракт *Serenoa repens* порівняно з фінастеридом однаково ефективно знижував оцінку за шкалою IPSS (-37% та -39% відповідно), поліпшував якість життя пацієнтів (на 38 та 41%) та збільшував пікову швидкість потоку сечі (на 25 та 30%). Проте екстракт *Serenoa repens* виявився кращим, ніж фінастерид, при оцінці статевої функції, спричинивши менше скарг на зниження лібідо та імпотенцію. Такі результати дослідження навели авторів на думку, що екстракт *Serenoa repens* має інші механізми антиандрогенної дії порівняно з фінастеридом (Carraro J.C. et al., 1996).

Слід зауважити, що, на відміну від синтетичних інгібіторів 5- α -редуктази, екстракт *Serenoa repens* має значні переваги у тому, що не впливає на рівень ПСА та дозволяє використовувати його як біомаркер для скринінгу раку простати та оцінки прогресування пухлини (Carraro J.C. et al., 1996; Bayne C.W. et al., 1999; Habib F.K. et al., 2005). Крім того, екстракт *Serenoa repens* є селективним щодо клітин простати. C.W. Bayne et al. (1999) у своєму дослідженні продемонстрували, що після обробки екстрактом клітин передміхурової залози спостерігалось пошкодження внутрішньоклітинної мембрани з наступним апоптозом клітини. Натомість клітини, отримані із грудної залози, придатка яєчка, яєчка й нирки, були несприйнятливими до дії екстракту, що підтверджує безпечність його застосування.

Крім інгібування 5- α -редуктази екстракт *Serenoa repens* має також α_1 -адреноблокаторну дію. Так, авторами проспективного дослідження було доведено, що лікування *Serenoa repens* у дозі 320 мг на добу виявилось однаково ефективним порівняно з тамсулозином у дозі 0,4 мг на день. У групі терапії *Serenoa repens* побічних ефектів зареєстровано не було, тобто автори дійшли висновку, що це добре переносимий засіб, котрий можна використовувати як альтернативу для полегшення СНСШ при ДГПЗ (Hizli F., Uygun M.C., 2006). Ще раніше авторами подвійного сліпого рандомізованого дослідження, в якому також порівнювали екстракт *Serenoa repens* та тамсулозин, було доведено, що *Serenoa repens* у дозі 320 мг на добу дещо перевершує тамсулозин 0,4 мг на добу у зниженні СНСШ у пацієнтів із тяжкою ДГПЗ через 3 міс та до 12 міс лікування. У пацієнтів спостерігалось зменшення оцінки за шкалою IPSS, покращення якості життя та підвищення сексуальної активності (Debruyne F. et al., 2004). Ryu Y.W. et al. (2015) у своєму дослідженні довели, що комбіноване лікування екстрактом *Serenoa repens* та тамсулозином є більш ефективним, ніж монотерапія тамсулозином, у зменшенні симптомів накопичення у пацієнтів із ДГПЗ.

Антипроліферативна дія екстракту *Serenoa repens* продемонстрована результатами 15-річного дослідження, метою якого було дослідити ефективність та безпечність тривалої терапії екстрактом *Serenoa repens* для зупинки прогресування ДГПЗ. Автори провели спостереження серед 30 хворих на ДГПЗ із підвищеним ризиком прогресування. Учасники дослідження отримували екстракт *Serenoa repens* у дозі 320 мг на добу протягом 15 років. Результати показали відсутність прогресування захворювання як

на основі суб'єктивних (сума балів за шкалами IPSS та якості життя), так і об'єктивних (об'єм простати, швидкість сечовипускання, залишковий об'єм сечі) показників. Крім того, у пацієнтів не було зареєстровано побічних явищ, пов'язаних із досліджуванним препаратом, включаючи рак передміхурової залози (Vinarov A.Z. et al., 2018).

Як було зазначено раніше, останніми роками більше уваги приділяється хронічному запаленню як основній причині розвитку й прогресування ДГПЗ та посилення СНСШ. Протизапальна ефективність *Serenoa repens* була підтверджена численними міжнародними дослідженнями. Так, рандомізоване подвійне сліпе контрольоване тамсулозином дослідження було проведене за участі чоловіків із ДГПЗ та СНСШ (n=206) із метою нового розуміння протизапальних властивостей *Serenoa repens*. Результати показали, що у пацієнтів групи *Serenoa repens* спостерігалось зниження середньої експресії генів для 65,4% маркерів запалення проти 46,2% у групі тамсулозину. Серед 15 найбільш часто експресованих генів (n=29) ця різниця була вищою (80% проти 33% відповідно). У ході дослідження у пацієнтів було виявлено експресію трьох білків — маркерів запалення: MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10 та MIF. На 90-й день лікування реєстрували зменшення кількості пацієнтів, в організмі яких відбувався синтез білків MCP-1/CCL2 та IP-10/CXCL10 лише у групі *Serenoa repens*. Крім того, на відміну від пацієнтів групи тамсулозину, у пацієнтів групи *Serenoa repens* із підвищеним рівнем MIF перед початком лікування спостерігалось більш виражене зниження бала за шкалою IPSS, ніж у тих, хто не експресував цей білок (6,4 проти 4,5 відповідно). Тобто результати дослідження підтвердили роль хронічного запалення у прогресуванні ДГПЗ із проявами СНСШ та ефективність, а отже, і доцільність призначення *Serenoa repens* для їх лікування (Latil A. et al., 2015).

Результати ще одного рандомізованого дослідження підтвердили протизапальну ефективність *Serenoa repens*. Пацієнти (n=97) із гістологічно підтвердженим запаленням передміхурової залози були рандомізовані у групу лікування *Serenoa repens* (320 мг/день) та у групу без лікування. Відповідно до стандартної клінічної практики через 6 міс пацієнтам була проведена друга біопсія. У групі терапії середня оцінка запальних проявів зменшилась з 1,55 при першій біопсії до 0,79 при другій (p=0,001). У контрольній групі середній бал оцінки запалення становив 1,44 при першій біопсії та 1,23 при другій. Середнє зниження всіх показників запалення було статистично вищим у пацієнтів групи лікування порівняно з контрольною групою. Імуногістохімічне фарбування показало значну зміну експресії аналізованих антитіл у пацієнтів, які отримували лікування *Serenoa repens*, порівняно з першою біопсією (Gravas S. et al., 2018).

На українському ринку вже більше 20 років представлений препарат Простамол® Уно (виробник «Берлін-Хемі АГ»), що містить 320 мг етанольного екстракту із плодів пальми пілкоподібної (*Serenoa repens*) у вигляді м'яких капсул. Простамол® Уно має власні вітчизняні та зарубіжні клінічні дослідження, у яких була продемонстрована його висока ефективність та безпечність, у т.ч. при тривалому безперервному застосуванні протягом 15 років.

Препарат приймають по 1 м'якій капсулі 1 раз на добу в один і той самий час. Тривалість лікування залежить від виду, ступеня тяжкості та перебігу захворювання й не обмежена часом. Зменшення вираженості симптомів захворювання можна очікувати вже через 6 тиж лікування, а повна ефективність може бути досягнута вже через 3 міс терапії.

Отже, фітотерапія, зокрема застосування екстракту із плодів пальми пілкоподібної (*Serenoa repens*), показала свою високу ефективність та безпечність у лікуванні ДГПЗ, зокрема у полегшенні СНСШ, попередженні прогресування захворювання, покращенні якості життя пацієнтів та їхньої сексуальної активності. На відміну від синтетичних інгібіторів 5- α -редуктази екстракт *Serenoa repens* не впливає на рівень ПСА, що надзвичайно важливо для скринінгу раку передміхурової залози. Екстракт *Serenoa repens* (Простамол® Уно) виявився більш ефективним у полегшенні СНСШ при ДГПЗ, адже, крім адреноблокаторної, він має й виражену протизапальну та антипроліферативну дію, що дозволяє комплексно вплинути на всі ланки патогенезу захворювання.

Підготувала **Марія Грицула**



В.П. Стусь, д. мед. н., професор, завідувач кафедри урології Дніпровського державного медичного університету

Хибний крипторхізм та чоловіче непліддя: патологічний зв'язок

За матеріалами конференції

24 лютого на науково-практичній онлайн-конференції «Чоловіче здоров'я. Репродукція» завідувач кафедри урології Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ), доктор медичних наук, професор Віктор Петрович Стусь представив доповідь «Хибний крипторхізм як одна із причин порушення чоловічого здоров'я», у якій висвітлив проблему чоловічого неплоддя та роль у його виникненні хибного крипторхізму.

Ключові слова: чоловіче неплоддя, хибний крипторхізм, гіпогонадізм, лікування хибного крипторхізму.

За визначенням ВООЗ, репродуктивне здоров'я — це найважливіша складова загального здоров'я людини. Воно передбачає стан повного фізичного, розумового й соціального благополуччя, що характеризує здатність індивідуума до зачаття та народження дітей, можливість сексуальних відносин без загрози захворювань, що передаються статевим шляхом, гарантію безпеки вагітності, пологів, виживання і здоров'я дитини, благополуччя матері, можливість планування наступних вагітностей, у т.ч. і попередження небажаних. Турбота про збереження репродуктивного здоров'я також включає в себе й сексуальне здоров'я, метою якого є поліпшення якості життя та міжособистісних відносин, а не тільки консультації та лікування, пов'язані з репродукцією та інфекціями, що передаються статевим шляхом.

Чоловіче безпліддя — комплексна проблема

Згідно з даними Європейської асоціації урологів, безпліддя або субфертильність зачіпає 15% сексуально активних пар. В Україні понад 20% шлюбів є безплідними (Горпинченко І.І., 2012). Серед усіх причин безпліддя частка чоловічої неплодності становить 25-50% (Зиганшин О.В., 2010). Основні проблеми, з якими стикаються чоловіки, — це гормональна недостатність і патологія сперми. Безпліддя чоловіків є важливою не лише медичною, а й психологічною та соціальною проблемою, актуальність якої постійно зростає через збільшення випадків чоловічої неплодності. Зокрема, за останні 20 років кількість інфертильних чоловіків зросла з 30 до 50%.

До основних причин чоловічого безпліддя відносяться наступні фактори:

- варикоцеле;
- інфекційно-запальні захворювання сечостатевих органів;
- патозооспермія невстановленої етіології;
- ізольовані порушення сім'яної рідини;
- імунологічне безпліддя;
- вроджені аномалії розвитку (крипторхізм, монорхізм, гіпоспадія, епіспадія та ін.);
- системні захворювання (туберкульоз, цироз печінки, хронічна ниркова недостатність, діабет, інфекційний паротит, ускладнений орхітом, та ін.);
- хірургічні втручання з приводу пахової грижі, гідроцеле, структури уретри, операції на сечовому міхурі тощо;
- деякі види терапевтичного лікування: променева, гормоно- і хіміотерапія, застосування транквілізаторів, гіпотензивних препаратів та ін.;
- сексуальні й еякуляторні розлади;
- обструктивна азооспермія;
- некрозооспермія;
- ендокринні форми безпліддя (гіпер-, гіпо- і нормогонадотропний гіпогонадізм, гіперпролактинемія, тестостерондефіцитні стани);
- хромосомна патологія.

Додатковими причинами чоловічого неплоддя є:

- звичні інтоксикації (зловживання алкоголем і нікотином);
- професійні шкідливості (контакт з органічними і неорганічними речовинами, вплив іонізуючої радіації);
- тепловий фактор (робота в умовах високих і низьких температур, тривала лихоманка з підвищенням температури тіла $>38^{\circ}\text{C}$);
- травма органів калитки;
- аліментарний фактор.

Також необхідно пам'ятати про фактори, які можуть спричинити зниження кількості сперматозоїдів. Це тривалий стрес, нестача в раціоні білків і вітамінів, несприятливі екологічні фактори, хронічне недосипання, вживання наркотиків.

Гіпогонадізм: наслідки зниження репродуктивної функції

Дослідження останніх років доводять, що низький рівень тестостерону є предиктором розвитку метаболічного синдрому та атеросклерозу. Для вирішення цієї проблеми важливі не лише рання діагностика та призначення медикаментозної терапії, а й проведення своєчасного оперативного лікування пацієнтів.

Гіпогонадізм може призводити до вираженого погіршення якості життя, зниження енергійності, до дисгармонії у статевих стосунках. Гіпогонадний стан проявляється психологічними, когнітивними, сексуальними і соматичними порушеннями. Нерідко у чоловіків класичні симптоми гіпогонадізму маскуються за іншими супутніми захворюваннями.

Хибний крипторхізм як одна із причин гіпогонадізму

У більшості ссавців відбувається міграція яєчка з черевної порожнини в калитку. Основна причина даної міграції — необхідність підтримання низької температури для нормального сперматогенезу (у нормі різниця між температурою тіла та температурою калитки в дорослого чоловіка становить $2-4^{\circ}\text{C}$). Процес міграції яєчка складається із двох стадій із різними анатомічними механізмами та гуморальними регуляторами: трансабдомінальної і пахово-каліткової. Трансабдомінальна фаза триває з 8-го по 15-й тиждень гестації, пахово-каліткова стадія — з 25-го по 35-й тиждень гестації.

Стан, коли яєчко під впливом холоду, при пальпації, фізичному навантаженні або при впливі інших факторів може мігрувати у паховий канал або у черевну порожнину, називається хибним (маятниковим) крипторхізмом. При зігріванні й розслабленні м'язів яєчка зазвичай повертаються в калитку.

За даними первинних звернень у дитячому віці, частота хибного крипторхізму становить 25% (Бондаренко В.А., 2010). Успішне медикаментозне лікування цієї патології у дітей віком 2-11 років відзначено в 90% випадків (Імшинецька Л.П., 2003).

Раніше існувала думка, що при хибному крипторхізмі хірургічне втручання не є обов'язковим. Вважалося, що навіть якщо іноді яєчко підтягується в паховий канал у дошкільної дитини і навіть у вже статево зрілого чоловіка, його збільшена рухливість зовсім не становить небезпеки для здоров'я й ніяк не впливає на здатність до запліднення. Але при пильному погляді на цю проблему було з'ясовано, що наявність патологічної рухливості має свої наслідки. У роботах М.О. Лопаткіна (1999) зазначалося, що при вираженому й тривалому перебігу захворювання яєчко може бути зменшене в розмірах, що потребує гормонотерапії. А за відсутності позитивного ефекту від неї — оперативного лікування, яке забезпечить можливість міграції яєчка.

На фоні порушення процесу опускання яєчка в калитку відбувається підвищення температури у його тканинах. Це прискорює утворення радикалів кисню, що уражують статеві клітини та клітини Сертолі. Порушення ректально-каліткового температурного градієнта на $1-2^{\circ}\text{C}$ протягом тривалого часу може значно знизити сперматогенез і призвести до чоловічого безпліддя.

У літературі мало досліджень, присвячених визначенню стану чоловіків із хибним крипторхізмом, незважаючи на те що у 2% випадків ця патологія є єдиною можливою причиною чоловічого безпліддя, а пов'язані з нею гормональні порушення викликають збільшення ризиків та погіршення загального стану у чоловіків репродуктивного й працездатного віку (Бондаренко В.А., 2010).

Професор В.П. Стусь із колегами з 1993 по 2021 рік на базі клініки урології ДДМУ обстежили 97 пацієнтів



В.П. Стусь

із хибним крипторхізмом віком від 18 до 62 років (середній вік — $28,7 \pm 8,3$ року). Щодо них було зібрано анамнез, проведено огляд, пальпацію органів калитки, ультразвукове дослідження органів калитки з доплерографією, загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження крові, визначення рівня статевих гормонів у крові та дослідження еякуляту.

Основними скаргами пацієнтів при зверненні були безплідний шлюб, емоційна лабільність, збільшення маси тіла, зниження стресостійкості протягом 12-200 міс (у середньому — $58,8 \pm 4,8$ міс), а також зниження лібідо та потенції. Усім їм було виконано оперативне втручання — пластику пахового каналу за методом Жирара — Спасокукоцького в модифікації Кімбаровського з одного або двох боків із метою усунення патологічної рухливості яєчка як можливої причини патологічних змін.

При гормональному обстеженні середнє значення тестостерону у пацієнтів до операції становило 14,9, а мінімальне — 10,89, що свідчило про явний гіпогонадізм. Після операції було відзначено нормалізацію рівня тестостерону до 19,5 та 16,2 відповідно. До втручання у багатьох чоловіків в'язкість сперми була підвищена й відзначалося зниження концентрації сперматозоїдів — 4 млн/мл. Після втручання ці показники нормалізувалися, концентрація сперматозоїдів склала 46 млн/мл. Також збільшилася частка живих сперматозоїдів: з 48,18% до операції до 84,25% після неї. Кількість активно рухливих сперматозоїдів також зросла з 38,87 до 53,75% після оперативного лікування. При цьому кількість дегенеративних форм сперматозоїдів після операції зменшилася з 27,47 до 21,2%, а кількість лейкоцитів знизилася з $4,37 \times 10^9/\text{л}$ до $2,0 \times 10^9/\text{л}$.

Максимальний термін післяопераційного спостереження склав 6 років. За результатами проведеного дослідження статистично доведено покращення досліджуваних показників рівня статевих гормонів, усунення проявів гіпогонадізму, підвищення сперматогенезу у прямій залежності від часу, що минув із моменту оперативного лікування.

Таким чином, рекомендувати оперативне лікування доцільно з метою:

- нормалізації функції яєчка та запобігання подальшому порушенню гормонального фону;
- підвищення фертильності (у лікуванні чоловічого безпліддя, при зниженні зрілих форм статевих клітин за даними спермограми);
- зниження ризику розвитку карциноми яєчка;
- профілактики перекруту яєчка, його травми;
- усунення косметичного дефекту й нормалізації психологічного стану пацієнта із хибним крипторхізмом.

Професор В.П. Стусь із колегами дійшли висновку, що потрібно проводити додаткові дослідження й накопичувати дані щодо хибного крипторхізму. Також варто рекомендувати при обстеженні пацієнтів із безпліддям та еректильною дисфункцією, при виявленні патологічної міграції яєчка розглянути можливість і необхідність оперативного лікування з метою запобігання подальшому пригніченню сперматогенної та гормональної функції у таких пацієнтів, а також для відновлення гормонального фону та фертильності.

Оскільки патологічні зміни при хибному крипторхізмі призводять як до безпліддя, так і до розвитку метаболічного синдрому та гіпогонадізму, усунення цієї проблеми має дуже важливе значення для збереження чоловічого здоров'я.

ЗМІСТ

УРОЛОГІЯ

Сучасний погляд на фітотерапію хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є найпоширенішим урологічним захворюванням серед чоловіків похилого віку, яке не тільки призводить до значного погіршення якості життя, а й може спричинити таке потенційно небезпечне ускладнення, як гостра затримка сечі. Цей огляд літератури присвячений ефективності та безпечності використання фітотерапевтичних лікарських засобів, зокрема екстракту із плодів пальми пилкоподібної (*Serenoa repens*), для полегшення симптомів і запобігання прогресуванню ДГПЗ. 3

Хибний крипторхізм та чоловіче непліддя: патологічний зв'язок**За матеріалами конференції**

В.П. Стусь

24 лютого на науково-практичній онлайн-конференції «Чоловіче здоров'я. Репродукція» завідувач кафедри урології Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ), доктор медичних наук, професор Віктор Петрович Стусь представив доповідь «Хибний крипторхізм як одна із причин порушення чоловічого здоров'я», у якій висвітлив проблему чоловічого непліддя та роль у його виникненні хибного крипторхізму. 4

Інфекції сечовивідних шляхів: глобальні перешкоди на шляху до успішного лікування

У статті розглянуто основні проблеми лікування інфекцій сечовивідних шляхів, зокрема зростання антибіотикорезистентності основних уропатогенів та обмежене застосування деяких препаратів, а також запропоновано можливі шляхи їх вирішення. 13

Гіперактивний сечовий міхур:**у пошуках найкращого методу лікування**

У статті проаналізовано консервативні методи лікування синдрому гіперактивного сечового міхура та наведено дані порівняльних досліджень ефективності різних антихолінергічних препаратів. 17

Диклофенак натрію як незамінний компонент комплексного лікування урологічних захворювань

У статті розглянуто доцільність застосування диклофенаку натрію у складі комплексної терапії урологічних захворювань, зокрема визначено переваги застосування диклофенаку у формі ректальних супозиторіїв. 31

ОНКОУРОЛОГІЯ

Пазопаніб у пацієнтів із метастатичною нирково-клітинною карциномою з високим ризиком прогресування: дослідження FLIPPER

М. Шталер, А. Панік, П.Дж. Гебель та ін.

У статті описано результати дослідження FLIPPER щодо ефективності та безпеки пазопанібу у якості препарату першої лінії у пацієнтів із метастатичною нирково-клітинною карциномою з високим та проміжним ризиком прогресування хвороби. 9

Новий погляд на поширені проблеми в галузі онкоурології**За матеріалами конференції**

Е.О. Стаховський, О.А. Кононенко, Ю.В. Вітрук та ін.

Найактуальніші та найновіші рекомендації стосовно діагностики й лікування злоякісних новоутворень нирки та сечовивідних шляхів були розглянуті під час науково-практичної конференції «Рак нирки та сечових шляхів – update». Захід відбувся 18 грудня 2020 р. в онлайн-форматі за підтримки Національного інституту раку, Спільки онкоурологів України, Центру сучасної урології та Міністерства охорони здоров'я України. Свої доповіді представили провідні фахівці в галузі онкоурології, хіміо- та променевої терапії. Захід став частиною безперервного професійного розвитку лікарів. 14-15

КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ

Невідкладна урологія в практиці лікарів хірургічного профілю

За ред. В.І. Горового, В.О. Шапринського, Г.В. Чайки, І.В. Барала, О.М. Капшука. – Вінниця: Твори, 2018. – 824 с.; іл.

У навчальному посібнику висвітлено проблематику гострих урологічних захворювань і синдромів, уражень сечостатевої системи, із якими стикаються урологи та лікарі хірургічного профілю. Представлено причини цих станів і захворювань, їх симптомати-



логію та сучасні принципи лікування. Розглянуто клінічну анатомію сечостатевої системи і техніку виконання основних невідкладних операцій на них. Описано власні оригінальні класифікації, способи діагностики та лікування деяких невідкладних урологічних захворювань.

Видання пропонується для практичного використання урологам, хірургам, акушерам-гінекологам, судинним хірургам, онкологам, травматологам, анестезіологам, нейрохірургам, лікарям швидкої медичної допомоги, клінічним ординаторам, інтернам, а також студентам медичних вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації.

Стосовно придбання посібника звертатися за тел.: (097) 751 81 53.

Галицька Експозиція® **2021**

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

12-14 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ (вул.Коперника, 17)

26 МЕДИЧНА ВИСТАВКА «ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги

В рамках виставки:

- У спеціалізовані експозиції «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:

- 12 травня Науково-практична конференція «Неврологічна патологія - нові тенденції в діагностиці та лікуванні з позиції міждисциплінарного підходу»
- 12 травня Науково-практична конференція «Актуальні аспекти діяльності лабораторій в умовах реформування медичної галузі»
- 12 травня Майстер-клас з надання домедичної допомоги потерпілим «Базисна допомога СРВ/ВІС та використання замінюючого автоматизованого дефібрилятора AED»
- 13 травня «Школа школи «Репродуктивне здоров'я від А до Я» науково-практична конференція «Реабілітація патологій опорно-рухового апарату»
- 14 травня Майстер-клас «Інформування практичних складових комплексу неврореабілітаційних послуг»

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ: A S PHILIPS bioslab

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

Інформаційні партнери: ЗМІ

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: Гал-ЕКСПО АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

Тел.: (032) 2949112, 2949113

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України
- І.В. Багдасарова**, д. мед. н., професор, президент Асоціації нефрологів України, 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, Заслужений діяч науки і техніки, президент-засновник Асоціації акушерів-гінекологів України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- С.О. Возіанов**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри урології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач відділу рентген-ендоурології та літотрипсії, директор ДУ «Інститут урології НАМН України»
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, керівник відділу захворювань суглобів у дорослих, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, головний сексопатолог МОЗ України, президент Асоціації сексологів і андрологів України, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки, 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, Заслужений діяч науки і техніки України, директор ДУ «Інститут нефрології НАМН України», головний нефролог МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, голова Правління Української діабетологічної асоціації, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- 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, Заслужений лікар України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- С.П. Пасєчников**, д. мед. н., професор кафедри урології НМУ ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України»
- Е.О. Стаховський**, д. мед. н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДУ «Національний інститут раку» МОЗ України
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, Заслужений діяч науки і техніки, завідувач лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України по відділенню біохімії, фізіології та молекулярної біології, президент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки, завідувач кафедри нейрохірургії НМУ ім. О.О. Богомольця, науковий керівник відділу відновлювальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, академік НАН України, почесний ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія»

ЗАСНОВНИК – ІВАНЧЕНКО ІГОР ДМИТРОВИЧ
ВИДАВЕЦЬ ТОВ «МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Черкасов**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

Свідоцтво KB № 21156-10956P від 16.12.2014 р.
Передплатний індекс: 86683

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

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
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) 364-40-28

Газету віддруковано у ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»
04053, м. Київ, вул. Вознесенський узвіз, 14, оф. 16/50.
Підписано до друку березень 2021 р.
Замовлення № 0306. Наклад 12 000 прим.

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.

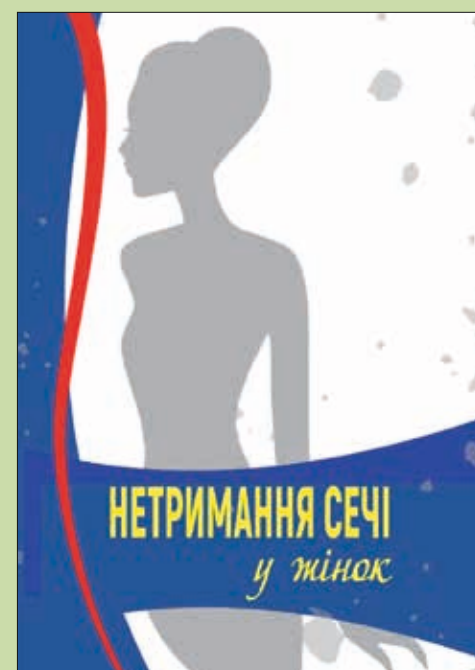
Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер
«Урологія. Нефрологія. Андрологія» є спеціалізованим
виданням для медичних установ та лікарів.

КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ

Нетримання сечі у жінок: навчальний посібник

За ред. В.І. Горового,
О.І. Яцини. – Вінниця:
ТОВ «Твори», 2020. –
460 с.: іл.

Навчальний посібник висвітлює сучасні питання анатомії, термінології, епідеміології, етіології, патофізіології, діагностики та лікування різних видів нетримання сечі у жінок. Наведена власна оригінальна класифікація стресового нетримання сечі у жінок, а також методи консервативного та хірургічного лікування цього поширеного захворювання з позицій уродинамічних досліджень.



Представлено сучасні класифікації пролапсів тазових органів та методи їх корекції у жінок із нетриманням сечі. Описані причини, методи діагностики та лікування імперативного, нейрогенного, парадоксального, коїтального, функціонального та нетримання сечі після завершення акту сечовипускання, які недостатньо повно описані у вітчизняній літературі. Дана характеристика сучасним абсорбуючим захисним гігієнічним засобам для пацієнток із нетриманням сечі.

Пропонується для практичного використання урологам, акушерам-гінекологам, хірургам, невропатологам, сімейним лікарям, фізіотерапевтам, клінічним ординаторам, інтернам, а також студентам вищих медичних закладів III-IV рівня акредитації.

Стосовно придбання посібника звертатися за тел.: 0977518153.



Національний університет
охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика

IV МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС «РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я: МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД
16-17 квітня 2021 року В БЕЗПЕРЕРВНОМУ ПРОФЕСІЙНОМУ РОЗВИТКУ ЛІКАРІВ»
КИЇВ, УКРАЇНА



Всеукраїнська Асоціація безперервної професійної освіти лікарів і фармацевтів
запрошує до участі в Конгресі, який відбудеться 16-17 квітня 2021 року,
лікарів акушерів-гінекологів, гінекологів-онкологів, неонатологів,
ендокринологів, лікарів загальної практики-сімейної медицини



Провідні міжнародні
спеціалісти
з Німеччини, Австрії,
Мальти, Італії, Великої
Британії, Ізраїлю, Росії



Майстер-класи
та дискусії
з світових
експертів



Симуляційні
тренінги



Клінічний
консультант



Симпозіуми



Дискусії
експертів



Під час онлайн-трансляції будуть
запроваджені онлайн-опитування
для учасників, «дзвінок у студію»
з можливістю адресувати питання
будь-якому експерту-доповіднику

Сертифікати
Національного університету
охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика

Закід подано на акредитацію до
Європейської Асоціації
Рад з безперервної медичної
освіти (UEMS-EACCME)

Доказова
медицина,
вільна від комерції!



Гінекологія
Неонатологія

ГАЛУЗІ МЕДИЦИНИ
Ендокринологія
Сімейна медицина

Вакцинація
Онкогінекологія

ЗМІСТ

НЕФРОЛОГІЯ

Современные возможности лабораторной
диагностики при остром повреждении почек

По материалам конференции

Д.В. Соколов

В марте этого года на базе международной медицинской образовательной платформы Medvoice состоялась очередная междисциплинарная конференция «Школа лабораторной диагностики критических состояний», собравшая множество врачей разных специальностей. Темой одного из докладов стало раннее определение острого повреждения почек, которую широко представил ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
Дмитрий Васильевич Соколов. 18

Лечение острого повреждения почек
у пациентов с коронавирусной
инфекцией COVID-19

C. Ronco, T. Reis, F. Husain-Syed

У большинства пациентов с COVID-19 наблюдаются легкие симптомы, но у примерно 5% пациентов развиваются тяжелые симптомы, включающие острый респираторный дистресс-синдром, септический шок и полиорганную недостаточность. Часто поражаются и почки, клинические проявления в этом случае варьируются от незначительной протеинурии до прогрессирующей острой почечной недостаточности (ОПН), требующей проведения заместительной почечной терапии. Поскольку специфическое лечение ОПН, вызванной COVID-19, пока отсутствует, интенсивная терапия носит преимущественно поддерживающий характер. Необходимы совместные междисциплинарные исследования для получения адекватной доказательной базы, чтобы подтвердить пользу имеющихся подходов и разработать новые. 19-21

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Жіноча передміхурова залоза –
не міф, а реальність

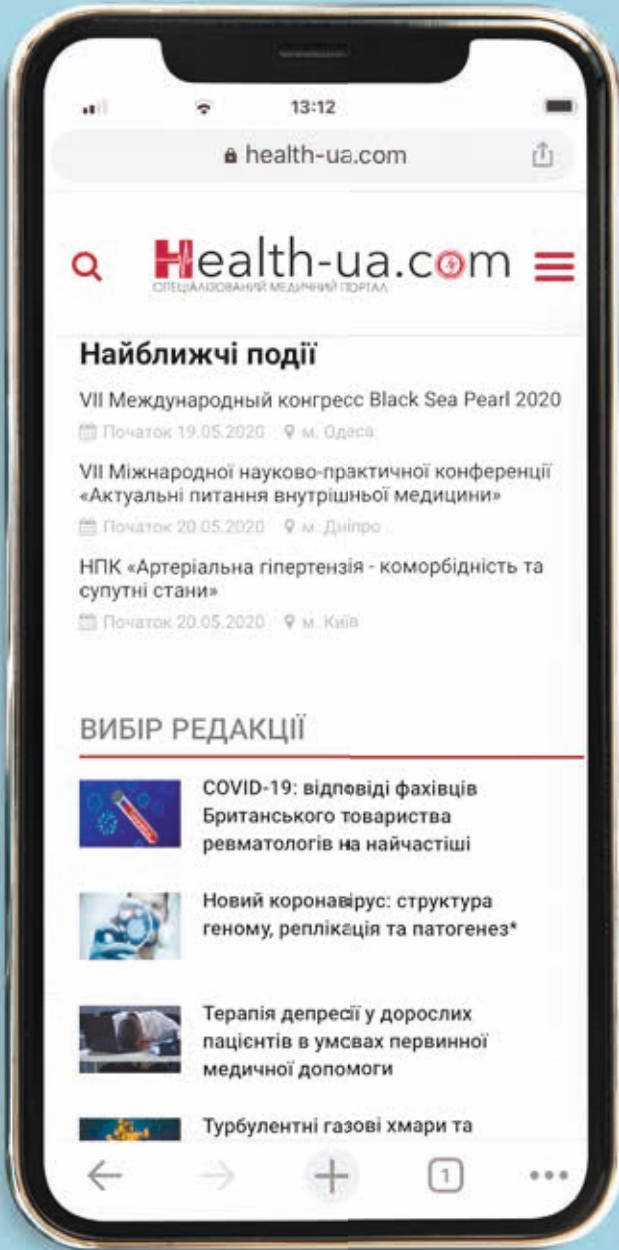
В.М. Григоренко, О.В. Ромащенко

Упродовж понад трьохсот років провідні вчені світу намагалися довести реальність існування в жіночому організмі чоловічого рудиментарного незалежного анатомічного утворення, а саме – жіночої передміхурової залози (ЖПЗ). На підставі зведення результатів досліджень 2002 року Федеративний міжнародний комітет з анатомічної термінології (FICAT) офіційно перейменував парауретральні залози на ЖПЗ, включивши термін «жіноча передміхурова залоза» до переліку анатомічних структур. 10-12

Недавние перспективные разработки
биологической фармакотерапии
пациентов с системной красной волчанкой –
многообещающее будущее

И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина

Использование биологической терапии в лечении пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), по меньшей мере за десять последних лет, отстает от широкого применения этих препаратов при ревматоидном артрите, псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите. Необходимость в более успешной биологической или другой инновационной терапии СКВ крайне важна, поскольку совершенно понятно, что мы достигли предела в том, что может и могло быть достигнуто с помощью обычной иммуносупрессии. Более детальная расшифровка патогенетических механизмов СКВ создала предпосылки для разработки подходов к персонализированной терапии этого заболевания. Успешное применение ритуксимаба и регистрация белимумаба для лечения СКВ стимулировали разработку новых подходов к терапии данного заболевания и проведение многочисленных РПКИ различных биологических препаратов. 26-30



Електронні версії усіх
друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!



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 нирково-клітинної 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 протеїнази. **Код АТС** — L01X E11. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертензія, синдром задньої оберненої енцефалопатії/задньої оберненої 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 гіпogeзію), головний біль, артеріальна гіпертензія, діарея, нудота, блювання, біль у животі, зміна кольору волосся, висипання; алопеція; синдром долонно-підшоловної еритродизестезії, протейнурія, підвищена втомлюваність, підвищення рівнів аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази. **Часто:** нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія; гіпотиреозидизм, гіпoфoсфaтемія, безсоння, запаморочення, летаргія, парестезії, периферична сенсорна нейропатія, погіршення зору, венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз), припливи, прилив крові до обличчя (почервоніння обличчя), дистонія, носові кровотечі, кровоохаркання, диспное, диспсія, стоматит, метеоризм, здуття живота, суїсть у роті, виразки ротової порожнини, порушення печінкової функції, гіпербілірубінемія, гепатотоксичність, гіполігематія і депігментація шкіри, еритема, свербіж, сухість шкіри, гіпергідроз, мialгія, 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-глутамілтрансферази, зменшення рівня магнію крові, аномальні печінкові проби. **Нечасто:** інфекції (з нейтропенією або без неї), інфекції ясен, інфекційний перитоніт, пухлинний біль, гіпомангемія, 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 шлункова тахікардія типу «пірует» (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, кровотечі 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, менорagia, метроррагія, вагінальна кровотеча, озноб, ураження слизової оболонки, зменшення рівня тромбоцитів, збільшення рівня сечовини крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня зліплення 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 невідзначеного кола осіб, заборонено.

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

Вотрієнт™ (пазопаніб) Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Інструкція для медичного застосування затверджено Наказом №117 від 03.02.2021 р.

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 L.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.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; drugs_safety_ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

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

М. Шталер, А. Панік, П. Дж. Гебель, М. Мерлінг, К. Поттофф, Е. Херрман, П. де Гітер, К. Ваньє, К. Хогрефе, Н. Маршнер, В. Грюнвальд

Пазопаніб у пацієнтів із метастатичною нирково-клітинною карциномою з високим ризиком прогресування: дослідження FLIPPER

У статті описано результати дослідження FLIPPER щодо ефективності та безпеки пазопаніб у якості препарату першої лінії у пацієнтів із метастатичною нирково-клітинною карциномою з високим та проміжним ризиком прогресування хвороби.

Ключові слова: нирково-клітинна карцинома, загальна виживаність, пазопаніб, виживаність без прогресування захворювання.

Нирково-клітинна карцинома (НKK) — найпоширеніший тип раку нирок, який лише за 2018 рік був уперше діагностований у 99 тис. осіб і призвів до 39 тис. летальних випадків у Європі (Ferlay J., 2018). При встановленні діагнозу майже у третини пацієнтів виявляється місцево-поширена та/або метастатична НKK (мНKK). У 40% пацієнтів із локалізованою формою захворювання після нефректомії з'являються метастази (Cindolo L., 2005).

Прогноз для пацієнтів із мНKK визначається критеріями Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна-Кеттерінга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC) на основі п'яти факторів ризику: часу від діагностики до лікування <12 міс, наявності анемії, підвищення концентрації кальцію у сироватці крові, підвищення концентрації лактат-дегідрогенази та індексу Карновського <80%. Ці фактори дозволяють передбачити виживаність та використовуються для класифікації пацієнтів за трьома різними групами ризику: сприятливий ризик (відсутність факторів ризику), проміжний ризик (1-2 фактори ризику) та високий ризик прогресування (≥3 факторів ризику). Близько 20% пацієнтів із діагнозом мНKK мають високий ризик прогресування хвороби (Motzer R.J., 2002). П'ятирічна виживаність у пацієнтів із мНKK становить менше 20%, а пацієнти з високим ризиком прогресування, за критеріями MSKCC, мають середню загальну виживаність (ЗВ) від 5 до 10,9 міс (Hudes G., 2007).

На момент проведення дослідження FLIPPER (First-Line Pazopanib in Poor-Risk Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma, пазопаніб у якості препарату першої лінії у пацієнтів із мНKK із високим ризиком прогресування) інгібітори тирозинкінази (ІТК), включаючи сунітиніб, сорафеніб і пазопаніб, були рекомендовані у якості препаратів першої лінії у пацієнтів із мНKK із високим рівнем ризику прогресування (мНKK ВРП). Однак інгібітор mTOR (мішень рапаміцину у клітинах ссавців) темсиролімум був рекомендований як стандарт лікування у цій популяції пацієнтів (Motzer R.J., 2017), оскільки дослідження цього препарату III фази продемонструвало покращення ЗВ порівняно з інтерфероном-α (Hudes G., 2007). Таким чином, темсиролімум давно був єдиним агентом, який мав докази рівня 1 для використання у якості препарату першої лінії у вищезгаданих пацієнтів.

На момент початку дослідження FLIPPER у 2011 році проспективні дані щодо використання пазопаніб, багатоцільового ІТК 2-го покоління, у якості препарату першої лінії у пацієнтів із мНKK ВРП були відсутні. Лише дев'ятьох пацієнтів із поганим прогнозом було включено в основне дослідження, що привело до дозволу на продаж пазопаніб у 2010 році (Sternberg C.N., 2010). Тому метою дослідження FLIPPER було остаточно оцінити ефективність та безпечність пазопаніб у якості препарату першої лінії у цій групі пацієнтів.

Структура дослідження

FLIPPER — це одноразове відкрите перспективне багатоцентрове дослідження у пацієнтів із мНKK ВРП за критеріями MSKCC, які отримували пазопаніб у якості препарату першої лінії.

Основними критеріями включення були вік >18 років, мНKK із переважно чіткою гістологією клітин, принаймні одним вимірюваним ураженням відповідно до критеріїв оцінки відповіді у твердих пухлинах (RECIST, версія 1.1) (Cindolo L., 2005). Індекс Карновського >60%, принаймні три з п'яти специфічних для дослідження предикторів короткої виживаності (згідно із критеріями MSKCC) та адекватна функція органів і кісткового мозку.

Основними критеріями виключення були наявність інших злоякісних новоутворень, попереднє системне лікування мНKK, метастази у центральній нервовій системі або лептоменінгеальний канцероматоз, клінічно значущі шлунково-кишкові порушення, що впливають на всмоктування досліджуваного препарату, ВІЛ-інфекція або хронічний гепатит В чи С, скоригований інтервал QT >480 мс, серцево-судинні захворювання протягом останніх 6 міс, погано контрольована гіпертензія, цереброваскулярні події, попередні серйозні хірургічні втручання або травми протягом 28 днів до прийому першої дози досліджуваного препарату, вагітність або годування грудьми, наявність будь-якого серйозного або нестабільного раніше існуючого медичного стану, який може впливати на безпеку суб'єкта.

Пацієнти отримували пазопаніб 800 мг перорально один раз на день. Прийом припинявся у разі прогресування захворювання, неприпустимого токсичного впливу препарату, розвитку іншого злоякісного захворювання, яке вимагало лікування

або відмови від застосування пазопаніб. Пацієнти приймали пазопаніб як мінімум за 1 год до або через 2 год після їди. Модифікацію дози проводили у разі токсичного впливу препарату. Максимально допустимий час переривання лікування становив 21 день поспіль. Оцінку реакції пухлини (комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія) згідно з RECIST 1.1 проводили кожні 8 тижнів (±7 днів).

Первинною кінцевою точкою була 6-місячна виживаність без прогресування (ВБП). Вторинними кінцевими точками були виживаність без прогресування (ВБП), ЗВ, загальна частота відповіді (ЗЧВ), тривалість відповіді (ТВ) та безпечність препарату.

Ефективність пазопаніб оцінювали в модифікованій популяції із призначеним лікуванням (mITT), до складу якої входили пацієнти, котрі отримували принаймні одну дозу пазопаніб і відповідали одному з наступних критеріїв: прогресуюче захворювання або смерть через прогресування пухлини до 26 тижнів + 7 днів від початку терапії, або оцінюваний стан захворювання через 26 тижнів ± 7 днів від початку терапії, або досвід стабілізації захворювання, часткової відповіді (ЧВ) чи повної відповіді (ПВ) на лікування через 26 тижнів + 7 днів від початку терапії.

Аналіз безпеки проводили для всіх пацієнтів, які отримували принаймні одну дозу пазопаніб (сукупність аналізів на безпечність препарату, SAF).

Результати дослідження

У період із січня 2012 року по грудень 2016 року у дослідженні взяли участь 60 пацієнтів. Пізніше було визначено, що дев'ять пацієнтів не відповідають вимогам через порушення критеріїв включення чи виключення (n=8) або були втрачені до подальшого спостереження (n=1). Із решти 51 пацієнта 43 отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату і пройшли аналіз безпечності препарату. Вісім пацієнтів не отримували лікування в рамках дослідження (1 пацієнт помер, 7 пацієнтів відмовились від лікування). Три-чотири пацієнти були кваліфіковані для аналізу ефективності за даними mITT.

Усі пацієнти мали переважно чітку гістологію клітин, і майже 80% пацієнтів перенесли попередню нефректомію (SAF: 79,1%, mITT: 79,4%). При включенні всі пацієнти мали метастатичну хворобу і більшість із них були класифіковані як пацієнти із мНKK ВРП (SAF: 67,4%, mITT: 64,7%; проміжний ризик: SAF: 25,6%, mITT: 26,5%) відповідно до критеріїв MSKCC.

Первинна кінцева точка ВБП становила 35,3% (95% довірчий інтервал [ДІ] 19,7-53,5). Медіана ВБП становила 4,5 міс (95% ДІ 3,6-7,8), а медіана ЗВ — 9,3 міс (95% ДІ 6,6-22,2).

Показник ЗЧВ становив 32,4% (95% ДІ 17,4-50,5), ПВ не спостерігалось. Одинадцять із 34 (32,4%) пацієнтів мали ЧВ. Медіана ТВ у пацієнтів із загальною реакцією становила 9,7 міс (95% ДІ 1,8-12,4). Сімнадцять (50,0%) пацієнтів досягли стабілізації захворювання, у 5 (14,7%) учасників відбулося прогресування захворювання, щодо одного (2,9%) пацієнта дані відсутні.

У рамках дослідження FLIPPER 43 пацієнти розпочали пероральне лікування пазопанібом із середньою тривалістю 17 тижнів (діапазон 1,6-92). Середня відносна інтенсивність дози пазопаніб становила 98,2%. Частка пацієнтів, яким було зменшено дозу пазопаніб, становила 4,7% (n=2). Припинення лікування пазопанібом через пов'язані з ним побічні ефекти було зафіксовано у 2 (4,7%) пацієнтів. Двадцять п'ять (58,1%) пацієнтів отримували подальшу протипухлинну терапію під час спостереження. Із решти 18 пацієнтів 7 (16,3%) не отримували подальшого протипухлинного лікування, 5 (11,6%) пацієнтів померли протягом 2 міс після закінчення лікування, натомість як для 6 (14,0%) пацієнтів дані про подальше протипухлинне лікування відсутні.

Побічні ефекти будь-якого ступеня, що виникали під час лікування, відмічені у 40 із 43 (93,0%) пацієнтів, найпоширенішими були гіпотиреоз та діарея (30,2%). Побічні ефекти III-IV ступеня було зафіксовано у 14 (32,6%) пацієнтів, найбільш часті з яких спостерігалися у 4,7% пацієнтів і включали втому, плеуральний випіт та гіпертонію. Смертельні побічні ефекти були зареєстровані у 7 (16,3%) пацієнтів, хоча у 6 із них були пов'язані із прогресуванням пухлини. Один пацієнт помер від брадикардії з наступною зупинкою серця. Побічні ефекти, асоційовані із самим лікуванням пазопанібом, будь-якого ступеня спостерігалися у 34 (79,1%) пацієнтів і III-IV ступеня — у 8 (18,6%) учасників, найпоширенішим із них була артеріальна гіпертензія (4,7%). У 2 (4,7%) пацієнтів було задокументовано побічні ефекти, які призвели до припинення лікування (пневмонія, свищ).

Обговорення

Існує дуже мало проспективних даних щодо лікування хворих із мНKK ВРП. Темсиролімум довгий час був єдиним засобом, який мав докази рівня 1 для використання його у якості препарату першої лінії у таких пацієнтів (Porta C., 2016; Motzer R.J., 2017), оскільки основне дослідження темсиролімуму III фази продемонструвало покращення ЗВ порівняно з монотерапією ІФН-альфа (Hudes G., 2007). Пазопаніб було схвалено для використання у дорослих пацієнтів із мНKK, які до цього не отримували жодного лікування або не отримували цитокіни, незалежно від ризику прогресування відповідно до критеріїв MSKCC (European Medicines Agency, 2018). Однак основні дослідження включали лише низьку кількість пацієнтів із високим ризиком, що залишило прогалину стосовно ролі пазопаніб у цій популяції пацієнтів. Дослідження FLIPPER було розроблене саме з метою оцінити ефективність та безпечність пазопаніб як препарату першої лінії у пацієнтів із мНKK ВРП.

Основними сильними сторонами дослідження є проспективний дизайн та клінічне значення щодо використання пазопаніб як препарату першої лінії лікування у пацієнтів із мНKK ВРП. Однак існує кілька обмежень: відносно невеликий розмір вибірки, наявність частки пацієнтів із проміжним ризиком, досить жорстке визначення набору mITT, що могло спричинити позитивне упередження відбору.

Результати цього аналізу, що демонструють показник ВБП 35,3%, медіану ВБП та ЗВ — відповідно 4,5 та 9,3 міс, зіставні з результатами досліджень темсиролімуму: ВБП — приблизно 35%, медіана ВБП — 3,8 міс і медіана ЗВ 10,9 міс у пацієнтів із мНKK із поганим прогнозом (Hudes G., 2007). Основне дослідження, яке дозволило пазопаніб вийти на ринок, повідомило про середній показник ВБП 11,1 міс у пацієнтів, які не отримували лікування від мНKK (Hudes G., 2010). Однак із усіх включених пацієнтів лише 3% учасників, які приймали пазопаніб, мали високий ризик, натомість як у майже 40% ризик був сприятливим. У дослідженні FLIPPER ЗЧВ (32,4%) при лікуванні пазопанібом була значно кращою, ніж при прийомі темсиролімуму (8,6%). У дослідженні темсиролімуму поширеними побічними ефектами III-IV ступеня, про які повідомлялося щонайменше у 10% пацієнтів, були анемія, астения та гіперглікемія (Hudes G., 2007). У дослідженні FLIPPER втому, плеуральний випіт та гіпертонія були єдиними побічними ефектами III-IV ступеня, що зустрічалися у 5% пацієнтів, які приймали пазопаніб.

Результати дослідження FLIPPER вказують на ефективність пазопаніб при першому лікуванні хворих із мНKK ВРП і, схоже, відповідають нещодавно опублікованим результатам випробування TemPa, яке показало, що пазопаніб є принаймні таким же ефективним, як і темсиролімум, і при виборі між цими двома варіантами перевагу слід віддавати пазопаніб з огляду на більш сприятливий профіль безпеки (Tannir N.M., 2019).

Відповідно до керівних принципів, сунітиніб є ще одним доцільним варіантом у пацієнтів із мНKK ВРП (Escudier B., 2019). Після початку дослідження FLIPPER результати двох випробувань (COMPARZ та PISCES) безпосередньо порівнювали пазопаніб та сунітиніб у якості препаратів першої лінії у пацієнтів із мНKK. У дослідженні COMPARZ було встановлено, що обидва препарати є прийнятними для терапії першої лінії у цих пацієнтів, незалежно від групи прогностичного ризику (Motzer R.J., 2013). Дослідження PISCES продемонструвало значну перевагу у пацієнтів групи пазопаніб (70%) перед сунітинібом (22%) через меншу кількість побічних ефектів та вищу якість життя (Escudier B., 2014).

Результати дослідження FLIPPER свідчать про те, що пазопаніб є ефективним й обґрунтованим варіантом лікування першої лінії у пацієнтів із мНKK із високим ризиком прогресування. Порівняно з результатами основного випробування темсиролімуму III фази та відповідно до нещодавно представлених результатів випробування TemPa пазопаніб, схоже, має зіставну ефективність у цій групі пацієнтів. Враховуючи сприятливий профіль переносимості, пазопаніб залишається альтернативою лікування у хворих на мНKK із поганим прогнозом, які не є кандидатами на імунотерапію.

Реферативний огляд підготувала **Анастасія Романова**

За матеріалами: Staehler M., Panic A., Goebell P.J., Merling M., Potthoff K., Herrmann E., de Geeter P., Vannier C., Hogrefe C., Marschner N., Grunwald V. First-line pazopanib in intermediate- and poor-risk patients with metastatic renal cell carcinoma: Final results of the FLIPPER trial. Int. J. Cancer. 2021;148:950-960. DOI: 10.1002/ijc.33238.

Друкується у скороченні.

Жіноча передміхурова залоза — не міф, а реальність

Упродовж понад трьохсот років провідні вчені світу намагалися довести реальність існування в жіночому організмі чоловічого рудиментарного незалежного анатомічного утворення, а саме — жіночої передміхурової залози (ЖПЗ). На підставі зведення результатів досліджень 2002 року Федеративний міжнародний комітет з анатомічної термінології (FICAT) офіційно перейменував парауретральні залози на ЖПЗ, включивши термін «жіноча передміхурова залоза» до переліку анатомічних структур.

Про розробку та верифікацію невестигіальної концепції щодо ЖПЗ, доказовість особливостей анатомічної структури та функціональної активності цього органа протягом життя, включаючи схильність до формування спектра патологічних змін, нам розповіли керівник відділу відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор В'ячеслав Миколайович Григоренко та головний науковий співробітник відділу, доктор медичних наук, професор Оксана Василівна Ромашенко.

Розкажіть, будь ласка, із чого починався і як склався довгий історичний шлях ідентифікації ЖПЗ як окремого органа сечостатевої системи в жіночому організмі?

— Термін «простата» походить від грецького слова *prostates* («стоїть попереду»), що засвідчує розташування цього анатомічного утворення перед сечовим міхуром; вперше він був використаний грецьким фізіологом та анатомом Герофілом 335 років до н.е. Основна функція передміхурової залози у чоловіків полягає у продукції секрету, збагаченого глікопротеїнами, ферментами та поживними речовинами, необхідними для підтримки життєздатної активності сперматозоїдів і забезпечення їхньої репродуктивної спроможності. Водночас ЖПЗ, відома у деяких джерелах із певного часу як парауретральні залози Скіна, також є функціональним органом у жіночому організмі, до того ж вона виявляється у самок деяких ссавців.

Гомологія (подібність) між чоловічою та жіночою простатами відмічена з давніх давен. У 1672 році голландський фізіолог і гістолог Рен'є де Грааф (1641–1673) за рік до смерті, у 32-річному віці, у праці «*De mulierum organis generationi inservientibus*» уперше з неймовірною точністю для свого часу описав структуру, анатомічні та топографічні характеристики ЖПЗ. Саме де Грааф зробив спробу оцінити роль жіночої простати, зазначивши: «Функція простати (залозистого органа) полягає у спроможності продукувати слизово-серозну рідину як складову еякуляту, покращуючи любрикацію при коїтусі та сексуальну активність жінки». Ученим уперше було вжито термін «жіноча простата».

Незважаючи на те що ідея де Граафа стосовно гомології жіночих парауретральних залоз і проток із чоловічою простатою ґрунтувалася виключно на професійній інтуїції, вона є актуальною в умовах сьогодення, а вченого визнано одним із піонерів дослідження жіночої простати й засновником невестигіальної теорії.

Через 200 років американський гінеколог Александер Скін (1838–1900), вивчаючи анатомічну структуру парауретральних залоз, неоднозначно заявив: «Наскільки мені відомо, анатомія цих залоз не була детально описана раніше, до того ж попередники не спостерігали патологічних змін з боку цих залоз». Після представлення автором анатомічної характеристики цього анатомічного утворення воно отримало назву «парауретральні залози та протоки Скіна».

Слід зазначити, що, на думку Мілана Зав'ячича, професора патології та криміналістики з Comenius University (м. Братислава, Словаччина), який протягом майже 30 років займався вивченням біологічних аспектів залози та переконливо оновив невестигіальну концепцію існування простати як активно функціонуючого органа в жіночому організмі, результати

дослідження Скіна дали можливість ідентифікувати жіночу простату із двома парауретральними проходками, що відкриваються з боків уретрального отвору.

У теперішні часи жіноча простата інколи згадується урологами, гінекологами та урогінекологами як парауретральні залози, що пов'язані з ім'ям Скіна. Таке поняття є епонімом залоз Скіна і досить часто помилково усвідомлюється клініцистами та науковцями як аналог жіночої простати, незважаючи на те що обґрунтування такого визначення значною мірою не збігається з концепцією самого автора (Скіна).

Майже одночасно з А. Скіном патологоанатом Рудольф Вірхов (1821–1902) вказував, що парауретральні залози є самостійним сечостатевою органом, у тканинах якого відмічено накопичення амільдних тілець, типових виключно для чоловічої простати, і який подібно до чоловічої передміхурової залози розвивається з уrogenітального синуса.

Попри визнання науковим істеблшментом того часу переважно невестигіальної концепції ЖПЗ, прориву щодо вивчення жіночої простати не спостерігалось. Це пояснюється обмеженістю методів діагностики у відповідності до того часу: аутопсія і макродіагностика домінували при вивченні будь-якої патології, а біопсія та гістологічні методи знаходилися на етапі дебюту свого розвитку. До того ж клініцисти, як за часів професора Р. Вірхова, так і дещо пізніше, з меншою зацікавленістю порівняно з морфологами ставилися до вивчення жіночої простати, розглядаючи її виключно як рудиментарний орган у жіночому організмі. Так, 1936 р. Н. Cabot і R. Shoemaker, обговорюючи в урологічній літературі функціональну активність парауретральних залоз, припускали, що залози самі по собі не відіграють важливої ролі у виникненні патології нижнього відділу уринарного тракту, оскільки є рудиментарним органом.

Після вищезазначених досліджень мали місце як поодинокі клінічні спостереження, так і повідомлення щодо вивчення функціональної активності ЖПЗ у ссавців. Вони дали змогу в експерименті більш розширено оцінити функціональну активність ЖПЗ та дослідити можливі механізми розвитку патології даного органа.

Дослідження яких учених збагатили уявлення наукової та медичної спільноти стосовно жіночої простати як функціонально активного органа та вплинули на підтвердження правильності невестигіальної концепції щодо ЖПЗ?

— Одним із таких вчених був Дж. Хаффман, який при заливці анатомічних препаратів уретри гарячим воском (1947) встановив тривимірні моделі парауретральних залоз із властивою особливістю різновидності їхніх структури, розмірів та чисельності. Автор порівнював це анатомічне утворення з будовою дерева. На його думку, саме уретра по всій її довжині нагадує стовбур дерева, а протоки парауретральних залоз, що виходять із нього, — мережу гілок. У 1951 році ученим було також проведено зіставлення клініко-морфологічних паралелей при дослідженні функціональної активності жіночої простати і встановлено, що за умови виникнення запального процесу у тканинах цього анатомічного утворення простежується тотальне ушкодження з розвитком запальних реакцій із боку як залозистої тканини, так і проток із можливістю поширення запального процесу на сусідні ділянки та органи. Залозисті та трубчасті



В.М. Григоренко



О.В. Ромашенко

структури парауретральних залоз, розташованих уздовж жіночої уретри, слід розглядати як сприятливі щодо формування вогнищ гострих і хронічних запальних процесів. Субуретральні абсцеси, що розвиваються досить швидко за умови інфікування та обструкції парауретральних проток із формуванням кіст, у подальшому можуть зумовлювати виникнення дивертикулів сечовипускного каналу. Кісти парауретральних проток, незважаючи на їхні традиційно невеликі розміри, із часом можуть досягати великих розмірів і локалізуватися під уретрою у проекції передньої стінки піхви. На відміну від бокового розташування у піхві кіст гартнерового ходу, вони традиційно виявляються по середній лінії передньої стінки піхви.

Дж. Хаффман також відзначив, що формування дивертикулів сечовипускного каналу можливе за наявності будь-яких дефектів його ембріонального розвитку, а також унаслідок акушерської травми. Крім того, дослідник описав особливості ушкодження парауретральних залоз у жінок при розвитку аденом та аденокарцином.

На сьогодні представлено результати численних досліджень щодо формування простатиту у жінок, в етіологічному спектрі якого переважають інфекції, що передаються статевим шляхом. Низка цих досліджень ґрунтувалася на результатах клінічних спостережень Дж. Хаффмана, який розширив уявлення про наявність можливих патологічних змін із боку ЖПЗ за умови формування запального процесу.

Загалом дослідження Дж. Хаффмана є конструктивним інформаційним джерелом стосовно наукового визнання ЖПЗ як окремого анатомічного утворення та спектра її патології. Крім того, вони стали також критичним усвідомленням та аналізом історичних аспектів попередніх досліджень і авторитетним спростуванням вестигіальної (рудиментарної) теорії про функцію даного анатомічного утворення в поширеній публікації того часу Н. Cabot і R. Shoemaker (1936). Ці автори зазначали, що парауретральні залози не є причиною виникнення урологічної та гінекологічної патології. І саме завдяки дослідженням Дж. Хаффмана таку точку зору було спростовано й призупинено проведення урологами поширеної у ті часи агресивної тактики дилатації уретри із внутрішньою уретротомією.

Чи є ЖПЗ гомологічним органом по відношенню до чоловічої простати?

— Простата як активний функціонуючий орган у жіночому організмі стала епіцентром уваги клініцистів і патологів лише починаючи з другої половини ХХ ст. Відтоді накопичувалися дані щодо єдиного ембріологічного походження жіночої та чоловічої простати з уrogenітального синуса.

Протягом тривалого часу більшість скептично налаштованих учених не визнавали ембріологічні висновки як підтвердження існування гомології двох генітоуринарних структур і категорично не погоджувалися зі сприйняттям ЖПЗ як активно функціонуючого органа. Вестигіальна концепція, що ґрунтувалася на макроскопічній різниці розмірів простатичних залоз обох статей, на той момент залишалася

провідною, а відмінність у розмірах залоз не на користь жіночої простати неодноразово використовувалася для обґрунтування її функціональної неповноцінності порівняно з чоловічою.

За таких умов М. Зав'ячич на протигагу сформованим протягом певного часу традиційним уявленням переконливо заявляв, що у людському тілі нараховується декілька анатомічних структур, що спростовують подібний підхід. Наприклад, гіпофіз, незважаючи на малі розміри, є центральним ендокринним органом у жіночому організмі, що контролює інші ендокринні органи та впливає на функціонування організму в цілому.

Чоловіча простата відображає класичний приклад андрогенозалежного органа. Водночас питання стосовно того, чи є функція жіночої простати гормонально залежною і в яких межах, як і раніше, потребує детального вивчення. Разом із тим дослідження М. Зав'ячича із використанням електронної мікроскопії та вивченням ультраструктури жіночої простати (у нормі) показало, що функціональна активність цього органа, передусім секреторних клітин, значною мірою визначається адекватними рівнями естрогенів подібно до того, яку роль відіграють андрогени як у дозріванні, так і у функціонуванні чоловічої простати.

У дослідженнях М. Garcia-Florez et al. (2005) повідомляється, що, незважаючи на андрогенну залежність тканин простати, естрогени також суттєво впливають на фізіологію та патологічні зміни з боку даного органа в жіночому організмі.

Без сумніву, тестостерон є основним гормоном, що впливає на простату, визначаючи всі етапи статевого дозрівання та морфо-функціональну підтримку цього органа в жіночому організмі. Разом із тим розвиток жіночої простати та її подальше функціонування здійснюються під впливом як андрогенів, так і естрогенів при взаємодії з відповідними рецепторами.

З урахуванням суттєвої ролі як андрогенів, так і естрогенів у функціонуванні простати стало добре відомо, що в жіночому організмі естрогени можуть змінювати ріст, диференціювання та розгалуження проток у тканині простати. Морфологічне розгалуження проток ЖПЗ є ключовою особливістю як жіночої, так і чоловічої передміхурової залози, що визначає збільшення площі поверхні епітелію для секреції сім'яної плазми. Андрогени впливають на формування розгалужень проток як у простаті, так і в сім'яних міхурцях. Після завершення їх морфогенезу, що збігається із пригніченням продукції андрогенів, знижуються швидкість та ступінь формування розгалужень, проте не зупиняються повністю.

Вперше М. Зав'ячич при проведенні ультраструктурного дослідження ЖПЗ продемонстрував суттєву роль естрогенів стосовно формування функціональної активності секреторних клітин, зіставну за ступенем впливу андрогенів на чоловічу простату. У період статевого дозрівання у чоловічій простаті незрілий багаточаровий залозистий епітелій за умови секреції андрогенів яєчком диференціюється на два основних типи клітин дорослої передміхурової залози: секреторний стовпчастий епітелій та базальні клітини. Експериментальні дослідження показали, що навіть за відсутності активного андрогенного впливу як у період статевого дозрівання, так і протягом усього життя у самок тварин наявні зрілі секреторні та базальні клітини епітелію ЖПЗ. Отриманий результат є підтвердженням того, що при диференціюванні та дозріванні залозистих клітин передміхурової залози у жіночому організмі задіяні не лише андрогени, а й естрогени, рецептори яких знаходяться у тканинах органа. Враховуючи вищезазначені дані, М. Зав'ячич та співавт. (2000) були категорично не згодні зі скептичною заявою N. Wernert et al. (1992) стосовно того, що перед статевим дозріванням залози ЖПЗ нагадують чоловічу простату й залишаються незрілими протягом усього життя жінок — від внутрішньо-утробного періоду до похилого віку.

Виявлення морфологічно зрілих секреторних і базальних клітин у ЖПЗ у жінок репродуктивного та перименопаузального віку при проведенні електронно-мікроскопічного дослідження М. Зав'ячича та співавт. (2000) стало підставою для спростування вестигіальної теорії. Було доведено, що жіноча

простата не зникає у процесі ембріологічного розвитку (як вважалося раніше), а в 90% випадків активно розвивається у зрілу тканину передміхурової залози з повноцінною секреторною функцією.

Вищезгадані вчені представили переконливі дані стосовно того, що ЖПЗ є гомологічним органом по відношенню до чоловічої передміхурової залози. При порівнянні цих органів виявилось, що на відміну від чоловічої простати, яка оточує уретру, ЖПЗ розташована вздовж жіночої уретри. Товщина стінки та довжина жіночої уретри, таким чином, визначають розмір простати, тому саме із цих причин ЖПЗ є меншою за розміром, ніж чоловіча.

Попри менший розмір жіночої простати, їй властиві всі структурні компоненти, що й залозі у чоловіків. Для жіночої простати характерні ті ж самі гістологічні структури (залози, протоки та гладка мускулатура), що й для чоловічої. Проте порівняно із чоловічою простатою у жіночій залозі протоки є більш численними, а гладка мускулатура — більш поширеною.

Простатичні (парауретральні) протоки не відкриваються у вульву з боків сечовивідного каналу, як зазначалося раніше, а потрапляють у сечовивідний канал по всій його довжині. За таких умов вміст простати виділяється в сечовивідний канал.

Попри гомологічність ЖПЗ із чоловічою простатою, у чому полягає відмінність цих двох анатомічних структур?

— Основна макроскопічна різниця між чоловічою та жіночою анатомічними структурами при порівнянні цих органів полягає в тому, що чоловіча простата оточує уретру, а ЖПЗ розташована у стінці жіночої уретри. Згідно зі спостереженнями низки вчених, у 70% жінок накопичення простатичної тканини виявлено вздовж дистальної частини уретри. Аналогічні результати було отримано при проведенні досліджень у відділі відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології НАМН України».

М. Зав'ячич виділив шість типів накопичення простатичної тканини вздовж уретри у жінок, а саме:

- передній — накопичення простатичної тканини в дистальному відділі уретри;
- проксимальний — накопичення залоз у проекції шийки сечового міхура;
- дифузний — накопичення залозистої тканини, рівномірно розподіленої вздовж уретри;
- веретеноподібний — накопичення залозистої тканини у проекції середини сечовипускного каналу;
- гантелеподібний — накопичення залозистої тканини у проекції дистальної та проксимальної частин уретри;
- рудиментарний — незначна кількість залозистої тканини у проекції будь-яких відділів уретри.

Із чим пов'язані труднощі в дослідженні простати у жінок?

— Дотепер триває активне вивчення вікових анатомо-функціональних особливостей розвитку ЖПЗ. Проте дослідження простатичної жіночої тканини асоціюються з великими труднощами у їх виконанні, оскільки жіноча простата може бути їх об'єктом лише за умови проведення розтину у жінок, що саме по собі пов'язане з низкою правових заборон. Це пояснює той факт, що численні дослідження анатомо-функціональних характеристик ЖПЗ було сфокусовано на самках деяких ссавців, а саме комахоїдних, рукокрилих гризунів та зайцеподібних. Було встановлено, що простата самки монгольської піщанки (*Meriones unguiculatus*) характеризується високою гомологією до людської жіночої простати, що дозволяє визначити даного гризуна як ефективну експериментальну модель для дослідження функціональних аспектів цього органа, а також для вивчення механізмів формування його патологічних порушень (доброякісна гіперплазія передміхурової залози та її малігнізація). І хоча жіноча простата в піщанки протягом життєвого циклу залишається малих розмірів, доведено її функціональну спроможність. Наявність диференційованого епітелію та секреторних клітин із високою активністю свідчить про зрілість та функціональність досліджуваного органа.

Слід зазначити, що накопичені результати експериментальних і клінічних досліджень не збігалися з даними Wernert і Sesterhenn, які висловлювали думку, що залози жіночої простати залишаються незрілими протягом усього життя, починаючи від внутрішньо-утробного розвитку до зрілого віку.

Прихований клінічний інтерес до жіночої простати протягом тривалого часу, вірогідно, був зумовлений тим, що жіночий орган має набагато менші розміри за чоловічу простату. Яким чином вченим вдалося нівелювати це уявлення?

— Протягом тривалого часу розміри ЖПЗ залишалися невідомими, хоча вони є базисними даними для будь-якого людського органа. Така зневажлива неточність зумовлювала сприйняття цього жіночого органа як вестигіального порівняно з аналогічним чоловічим органом, розміри та вага якого були вже добре відомими. Було доведено, що у визначенні чоловічої простати індивідуальні структурні компоненти (залози, протоки, гладкі м'язи) не мають чіткого розділення, а простатична частина уретри враховується при визначенні ваги цього анатомічного утворення. Отже, вага чоловічої простати являє суму мас всіх складових простати, включаючи простатичну частину уретри. Її розмір (у сантиметрах) визначається довжиною (уздовж осі уретри), шириною (поперечний діаметр) і висотою (від основи простати до її верхівки) цього органа й нагадує за формою каштан.

Аналогічним чином М. Зав'ячич визначив вагу жіночої простати, яка становила загальну суму всіх складових органа в сукупності із жіночою уретрою. Розмір жіночої простати (вимірювався у сантиметрах) визначався довжиною, шириною та висотою від верху до основи. Параметри ваги та розміри незміненої жіночої простати (15 випадків розтину) порівнювали з аналогічними параметрами чоловічої простати (20 випадків розтину). У ході дослідження було встановлено, що маса нормальної простати жінки репродуктивного віку в середньому становить 5,2 г, а чоловіка — відповідно 23,7 г. Середній розмір жіночої простати дорівнює 3,3×1,9×1,0 см (довжина × ширина × висота), а чоловічої — 3,4×4,5×2,9 см.

F. Wimpissinger et al. (2009) при проведенні магнітно-резонансного дослідження ЖПЗ у семи жінок встановили, що об'єм простати обстежених варіював від 2 до 4 см³.

Використання вдосконаленої методики візуалізації при ультрасонографічному дослідженні жіночої простати у відділі відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології НАМН України» у 97 сексуально активних жінок репродуктивного віку показало, що середній об'єм досліджуваного органа коливався від 4,75±0,5 до 7,26±1,3 см³.

Отже, простата у жінок репродуктивного віку становить від 1/5 до 1/4 середньої ваги, зіставної за віком із чоловічою простатою, що нівелює поширене в минулому «розмите твердження» стосовно того, що жіночий орган є набагато меншим за чоловічу простату.

Які функції виконує жіноча простата?

— Незважаючи на менші розміри ЖПЗ є порівнянною з чоловічою, їй властиві дві важливі функції: екзокринна (вироблення простатспецифічного антигена [PSA], простатичної кислоти фосфатази [PAP], фруктози, E-600 чутливої естерази та глюкозо-6-фосфатази) і нейроендокринна (продукція серотоніну, хромограніну А, нейронспецифічної енолази та ін.).

Вчені неодноразово вказували на визначення PSA у тканинах жіночої простати та на високий вміст лужної фосфатази як у жіночому еякуляті, так й у вмісті піхви.

Екзокринна функція фізіологічної простати у жінок репродуктивного віку забезпечується наявністю секреторних і базальних клітин у стромі органа із характерним ультраструктурним виглядом. Високі циліндричні секреторні клітини переважають у стромі ЖПЗ подібно до того, як у чоловічій простаті. В апікальній цитоплазмі налічується велика кількість секреторних елементів (секреторні вакуолі

Продовження на стор. 12.

Жіноча передміхурова залоза — не міф, а реальність

Продовження. Початок на стор. 10.

та гранули), шорсткий ендоплазматичний ретикулум, розвинені комплекси Гольджі та численні мітохондрії. Ці органели характеризують активну секреторну конфігурацію ЖПЗ.

Експериментальні гістохімічні дослідження на тваринах із використанням методів Гомори (Gomori's) та Серано (Serano's) показали, що у самок у передміхуровій залозі, переважно у секреторних клітинах, було виявлено PAP. Гістохімічна демонстрація чутливості до E-600 чутливої естерази та глюкозо-6-фосфатази з додатковими ферментами підтвердила секреторну активність жіночих простатичних клітин. Саме ці ферменти, що задіяні у протеосинтезі, беруть участь у виробленні жіночої простатичної рідини. Відповідно до спектра встановлених ферментів забезпечення ЖПЗ і чоловічої простати є зіставним.

На даний час PSA є найбільш застосовним маркером для ідентифікації нормальної та патологічно зміненої тканини простати у жінок. Імуногістохімічно PSA експресується високоспеціалізованим апікально-поверхневим шаром секреторних клітин ЖПЗ, а також уроепітеліальними клітинами інших ділянок уrogenітального тракту.

Однак остаточно не з'ясовано функціональну роль жіночого секрету в реалізації репродуктивної функції, оскільки у простатичній рідині у жінок відсутні сперматозоїди. У дослідженнях М. Зав'ячича продемонстровано, що жіночий еякулят постійно невеликими порціями секретується через протоки в уретру, а далі — у піхву і є важливим джерелом енергії для сперматозоїдів. Цукор як складова вмісту піхви у поєднанні із чоловічими репродуктивними клітинами сприяє більш ретельному відбору сперми найвищої якості для запліднення жіночих гамет.

М. Зав'ячич у результаті проведених досліджень (1999) акцентував увагу на вагомості нейроендокринної функції органа, оскільки залозиста частина цієї анатомічної структури збагачена нейроендокринними клітинами, що продукують серотонін, хромогранін А, нейрон-специфічну енолазу.

Невестигіальна концепція функціонування ЖПЗ побудована на доказах гомогенності із чоловічою залозою, що може бути підтверджено результатами досліджень стосовно експресії клітинами ЖПЗ PSA та PAP. У клінічній практиці ці маркери є інформативними при виявленні захворювань ЖПЗ, а саме карциноми.

В одній із своїх останніх праць М. Зав'ячич (2001) виділив суттєву роль ЖПЗ у сексуальній функції жінки, зазначивши, що дану залозу слід сприймати також як ерогенну зону першого порядку, задіяну у феномені жіночої еякуляції.

Розкажіть, будь ласка, про значення жіночої простати у сексологічному аспекті...

— На думку австрійського сексолога Карла Штіфтера, жіноча еякуляція, яка була вперше описана у стародавніх індійських трактатах як «любовний напій», насправді є більш поширеною у жінок, ніж прийнято вважати. Проведення перинеального ультрасонографічного та уретроскопічного досліджень у жінок під час оргазму за наявності яскравої еякуляції дало можливість встановити структури, що відповідають (парауретральній) жіночій простаті. Як показали результати дослідження, рідина, що виділяється у жінок під час оргазму, зіставна за вмістом із чоловічою простатичною плазмою.

Більшість науковців дотримуються точки зору, що жіноча простата проектується в ділянку зони G (плями Графенберга), стимуляція якої супроводжується феноменом жіночої еякуляції.

G.L. Gravina та E.A. Jannini et al. (2008) у Journal of Sexual Medicine переконливо засвідчили, що уретровагінальний простір (із функціональною фасцією Гальбана та ЖПЗ) слід сприймати як анатомічну структуру, складовою якої є сполучнотканинні

волокна, тяжі з великою кількістю кровоносних судин, залоз, м'язових волокон і нервових закінчень.

Проте, з іншого боку, «уретровагінальний простір» із наукової точки зору сприймається як некоректний термін, оскільки передня стінка піхви відділена від задньої стінки уретри уретровагінальною перегородкою. На думку L. Testut, A. Latarjet (1972), V. Purro (2011), фасція Гальбана у вигляді шару щільної сполучної тканини, що розташована в міхурово-піхвовій перегородці, із невеликою ймовірністю є місцем формування вагінального оргазму.

Levin (2011), G.L. Gravina та E.A. Jannini et al. (2008) при цьому зазначали, що пенісно-піхвова взаємодія стимулює клітор під час фрикцій, зачіпаючи навколо розташовані зв'язки через передню стінку піхви. На думку V. Purro (2011, 2013), гіпотеза, що представлена вищезазначеними авторами, не має анатомічних доказів.

У своїх дослідженнях V. Purro вказував, що точка G знаходиться на передній стінці у трикутнику Rawlik's, зона якого відповідає проекції трикутника Л'єто у сечовому міхурі. Слизова трикутника Rawlik's на передній стінці піхви є гладкою, без складок (зона найменшого спротиву), відповідно вона може легко вип'ячуватись у піхву жінки у вигляді цистоцеле.

A. Ostezenski (2012) при аутопсії 83-річної жінки виділив фрагменти передньої стінки піхви із підтвердженням наявності зони G. Останню було ідентифіковано у вигляді вмістилища зі стінками, що нагадують фіброзні тяжі. Вони добре візуалізувалися із чіткою пізнавочною структурою.

Водночас O. Buisson (2010) повідомив, що точку G було популяризовано сексологом Beverly Whipple (1980) на честь пам'яті гінеколога Ернста Графенберга, а сексуальне збудження при коїтальному проникненні, на думку вченого, спричинено наближенням пеніса до внутрішньої частини клітора та дистальної частини передньої стінки піхви.

У дослідженнях V. Purro було доведено, що жіноча уретра розташована у проекції передньої стінки піхви, а передбачувана точка G — орієнтовно у проекції тазової частини уретри. Отже, на думку автора, малоімовірно, що пеніс може контактувати безпосередньо з венозним сплетінням Kobelt або ж із проходами клітора при вагінальній penetрації.

Z. Pastor (2010) відзначив, що наявність особливої анатомічної структури, відомої як точка G, не підтверджується у повному обсязі в наукових джерелах. G. Magnin (2010) та T.M. Hines (2001) більш категорично заявили, що не існує біологічного або ж анатомічного підґрунтя для впевненого твердження щодо існування точки G.

І все ж таки 1950 р. Ернст Графенберг описав на передній стінці піхви ерогенну зону першого порядку, уперше визнану F. Addiego et al. (1981) як точку G, на знак поваги та пам'яті до дослідника цієї зони.

G.L. Gravina та E.A. Jannini et al. (2008) при ультрасонографічному дослідженні отримали зображення точки G, проте саме зображення представлено не було, що спричинило критичні зауваження опонентів.

Результати дослідження, проведені у відділі відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології НАМН України» щодо вивчення функціональної активності передміхурової залози та виявлення анатомо-функціональних характеристик зони G, були неодноразово представлені на європейських і міжнародних конгресах із сексуальної медицини й позитивно оцінені. Це дозволило переконатися, що за умови вдосконалення методу ультрасонографічного дослідження із залученням доплерографії ЖПЗ стало можливим візуалізувати зону G у 85% обстежених жінок із визначенням особливостей кровотоку її судин як у спокої, так і під час сексуального збудження.

У працях San Diego Sexual Medicine (2012) було продемонстровано, що складовими зони G є перигландулярні та парауретральні тканини. Вона достовірно знаходиться у проекції уретри й є чутливим ерогенним органом жінки. До того ж дослідження C. Battaglia et al. (2010) продемонстрували, що під час статевих актів у жінок виділяється близько 30-50 мл еякуляту у вигляді прозорої водянистої рідини. У пацієнок із менш об'ємним уретровагінальним простором (можна припустити менший об'єм жіночої простати) еякуляція була більш швидкою і супроводжувалася виділенням меншого за ємкістю вмісту. Було доведено, що жіноча простата — функціонально активний орган, задіяний у процесах lubricації при сексуальному збудженні як супровід адекватної сексуальної відповіді.

Отже, зона G залишається предметом неоднозначних дискусій і потребує додаткового ретельного вивчення на науковому підґрунті.

Хоча вперше (1920) на підставі аналізу клінічних та експериментальних досліджень було введено термін «жіноча еякуляція», в урологічній практиці дотепер досить часто цей феномен помилково сприймають за нетримання сечі при стресі. Використання за таких умов терапії із залученням вправ Кегеля та навіть хірургічного лікування є безпідставним.

У дослідженнях J.D. Perry і B. Whipple (1981) було продемонстровано, що у жінок із яскравою еякуляцією виявлено більш активні м'язи тазового дна, на відміну від осіб зі стресорним нетриманням сечі. До того ж у жінок, які відзначають жіночу еякуляцію, не було встановлено ознак гіперактивності детрузора. Відповідно до представлених доказів, жіноче сім'явиття слід розглядати як природну реакцію жінки на сексуальний стимул, а не як рідкісне явище, що властиве жінкам у поодиноких випадках.

Отже, вищезгадані численні дослідження підтверджують важливу фізіологічну роль жіночої передміхурової залози?

— Представлені дані свідчать про те, що жіноча простата — активний гормонально залежний, функціонуючий протягом усього життя орган, подібний за морфо-функціональними характеристиками до чоловічої простати. Порушення функціональної активності жіночої залози відзначається на різних етапах життя й часто не враховується, маскуючись під інші клінічні стани, в основному під уретральний синдром.

Дедалі частіше зустрічаються повідомлення стосовно гіперплазії та раку ЖПЗ. На особливу увагу заслуговують дані відносно формування лейоміом парауретральних залоз, особливостей клінічного перебігу захворювання та підходів щодо вибору методів адекватної терапії.

Таким чином, клінічне й експериментальне обґрунтування гомологічного збігу жіночої та чоловічої простатичної тканини стало переконливим свідченням коректності використання терміну «жіноча простата», а отже, переважанням невестигіальної концепції в усвідомленні функціональної активності цього органа в жіночому організмі.

У 2001 р. на підставі проведених досліджень FICAT погодився включити термін «жіноча простата» в наступне видання гістологічної термінології, заборонивши використання термінів «парауретральні залози» та «парауретральні проходи Скіна» для позначення простати у жінок.

На підставі морфологічних, гістохімічних, гінекологічних, урологічних, ендокринологічних, сексологічних, судово-медичних, хронобіологічних, променевих, клінічних та експериментальних досліджень було доведено, що параметри жіночої простати наближені до параметрів простати чоловіка, і це було взято за основу при введенні у жовтні 2008 р. до переліку гістологічної термінології терміну «жіноча простата».

Дослідження морфо-функціональних характеристик жіночої простати та розробка заходів своєчасної профілактики, діагностики й лікування спектра патологій цієї активної функціональної анатомічної структури у жіночому організмі є перспективними й активно продовжуються у провідних клініках світу.

Бесіду вела **Марина Малей**



Інфекції сечовивідних шляхів: глобальні перешкоди на шляху до успішного лікування

У статті розглянуто основні проблеми лікування інфекцій сечовивідних шляхів, зокрема зростання антибіотикорезистентності основних уропатогенів та обмежене застосування деяких препаратів, а також запропоновано можливі шляхи їх вирішення.
Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів, уропатогени, кишкова паличка, антибіотикорезистентність, фторхінолони, цефалоспорины, цефіксим.

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найпоширеніших бактеріальних інфекцій, які щороку вражають близько 150 млн людей у всьому світі (O'Brien V.P., 2016). Хоча чоловіки також можуть мати ІСШ, традиційно ці інфекції вважають хворобою жінок, серед яких близько 50% страждають на них протягом усього життя (Foxman B., 2014). Сучасна терапія ІСШ потребує модифікації, оскільки поширеність мультирезистентних уропатогенів зростає, а лікування антибіотиками при гострій інфекції не виключає рецидивів (Al-Badr A., 2013). Ці «неприборкані» інфекції можуть становити серйозну проблему для здоров'я й значно знизити якість життя.

Бактеріальні ІСШ мають різні клінічні прояви й можуть бути спричинені цілим рядом мікроорганізмів. Однак за більш ніж 50% усіх інфекцій відповідає уропатогенна кишкова паличка *Escherichia coli*. Інші збудники ІСШ включають *Enterococcus faecalis* (21,6%), *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus* групи В, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* (Колесник М.О., 2016).

За класифікацією хвороб сечової системи, запропонованою ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2017), виділяють наступні:

І. Гострий та хронічний пієлонефрит:
а) ускладнений; б) неускладнений.

ІІ. Інфекції сечовивідних шляхів:
1. Гострий та хронічний цистит: а) ускладнений; б) неускладнений.

2. Уретрит, уретральний синдром.
III. Безсимптомна бактеріурія.

IV. Уросепсис.

Усі ці хвороби можуть бути як гострими, так і хронічними, неускладненими або ускладненими, мати спорадичний або рецидивуючий перебіг. Неускладнені ІСШ зазвичай вражають осіб, які не мають структурних або неврологічних аномалій сечовивідних шляхів. Ускладнені ІСШ можуть бути пов'язані з такими факторами, як непрохідність або затримка сечі, спричинена неврологічним захворюванням, імуносупресія, ниркова недостатність, трансплантація нирок, вагітність та наявність конкрементів, постійних катетерів чи інших дренажних пристроїв.

Проблема антибіотикорезистентності основних збудників ІСШ

В останні роки спостерігається явна тенденція до зростання стійкості основних уропатогенів до антибіотиків. На сьогоднішню висока резистентність *E. coli* та *Enterococcus spp.* до фторхінолонів 2-3-го покоління (46-55% та 55-77% відповідно) унеможливило їх застосування для лікування неускладненого ІСШ у Київському регіоні (Колесник М.О., 2016).

У дослідженні М.У. Rasheed (2014) 99 ізольатів кишкової палички були протестовані на чутливість до 19 різних протимікробних агентів. Стійкість до одного або декількох антибіотиків було виявлено у 22 (14,7%) ізольатів. Найбільш часто відзначалася резистентність до ампіциліну та амоксициліну, виявлена у 13,3% ізольатів, до тетрацикліну (12,6%), ко-тримоксазолу (11,3%), стрептоміцину (8%), ципрофлоксацину та офлоксацину (6,6%), цефотаксиму (5,3%), гентаміцину, левоміцетину та амоксиклаву (4,6%). Результати дослідження Ф.О. Ologunmola (2013) також показали стійкість (51,1-91,2%) ізольатів *E. coli* до всіх антибіотиків, за винятком нітрофурантоїну зі ступенем резистентності 7,3%. Серед фторхінолонів найменшу стійкість виявляв офлоксацин (51,1%), дещо більшу – ципрофлоксацин (65,7%) та норфлоксацин (86,9%). Ю.В. Войда та співавт. (2014) також відзначили зростання стійкості кишкової палички до фторхінолонів і циркуляцію великої кількості помірно стійких штамів до нітроксоліну та похідних нітрофурану, які займають провідне місце у схемах емпіричної терапії хронічних ІСШ, тому використання цих засобів не завжди виправдане.

Фторхінолони: застосування, протипоказання та побічна дія

Хінолони – це клас антибіотиків широкого спектра дії, які пригнічують синтез бактеріальної

ДНК. Додавання атома фтору до хінолону утворює підмножину ліків, що називаються фторхінолонами, які мають посилену антимікробну активність.

Пацієнтам, яким призначають хінолони, слід повідомляти про ризик рідкісних, але серйозних побічних ефектів, включаючи тендітність і розрив сухожильок, прогресування або розрив аневризми аорти або розшарування аорти, подовження інтервалу QT, відшарування сітківки, збудження центральної нервової системи (ЦНС) (Wade S., 2019). Ризик серйозних побічних ефектів вищий при використанні хінолонів більш пізнього покоління (тобто моксифлоксацину), ніж попередніх поколінь (тобто ципрофлоксацину та норфлоксацину) (Scavone C., 2020). При прийомі хінолонів можлива кристалурія, як правило, доброякісна, але зафіксовано випадки ниркової недостатності, пов'язаної з випадінням кристалів (Khan M., 2015).

Призначати хінолони деяким пацієнтам слід з обережністю. Багато побічних ефектів, пов'язаних із ними, частіше виникають у людей з уже існуючими факторами ризику або у деяких групах ризику, включаючи осіб похилого віку та хворих на епілепсію (Zareifopoulos N., 2017). У пацієнтів похилого віку хінолони слід застосовувати у найнижчих ефективних дозах. З віком функція нирок знижується, і дози ципрофлоксацину та норфлоксацину необхідно відповідно зменшувати, щоб уникнути несприятливих наслідків (Ziora Z.M., 2019). Хінолони слід застосовувати з обережністю у пацієнтів із підвищеним ризиком судом та із розладами ЦНС. Також хінолони не рекомендовано застосовувати в осіб віком до 18 років, під час вагітності та грудного вигодовування, оскільки у клінічних випробуваннях ці препарати викликали артропатію та ураження незрілих хрящів великих суглобів (New Zealand Formulary, 2020).

Ще однією проблемою застосування фторхінолонів у лікуванні ІСШ є зростання резистентності до них уропатогенів. У межах Європи стійкість кишкової палички до ципрофлоксацину з 2008 по 2016 рік зростає у Великій Британії з 0,5 до 15,3%, у Німеччині – з 8,7 до 15,1% та Іспанії – з 22,9 до 30,8%. У Північній Америці стійкість до ципрофлоксацину також зростає між 2008 і 2017 роками – з 4 до 12% (Stapleton A.E., 2020).

Фармакодинаміка та фармакокінетика: переваги цефіксиму в лікуванні ІСШ

Враховуючи зростаючу резистентність до фторхінолонів та досить низьку стійкість *E. coli* до цефалоспоринів 3-го покоління (до 8%) в Україні, виправданим є застосування для лікування ІЧСІ саме препаратів цієї групи (Колесник М.О., 2016).

Сорцеф (цефіксим) — це цефалоспорин 3-го покоління із широким спектром антибактеріальної дії. Він особливо активний проти багатьох ентеробактерій, гемофільної палички, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* та *Branhamella catarrhalis* і стійкий до гідролізу багатьма β-лактамазами. Сорцеф вирізняється довгим, 3-годинним, періодом напіввиведення, що дозволяє застосовувати його двічі на день або, у багатьох випадках, раз на день.

Порівняльні випробування клінічної та бактеріологічної ефективності цефіксиму в дозі від 200 до 400 мг на добу з ефективністю застосування багаторазових добових доз ко-тримоксазолу або амоксициліну при гострих неускладнених ІСШ демонструють подібні результати (Brogden R.N., 1989). Крім того, до цефіксиму спостерігається нижчий рівень стійкості *E. coli* порівняно із цефалоспоринами 1-го покоління та амінопеніцилінами (Jancel T., 2002).

Доведена ефективність та безпечність Сорцефу (цефіксиму) у терапії ІСВ

Перелік пероральних антибіотиків, які зберігали активність щодо основних уропатогенів і володіють прийнятною

фармакокінетикою, доволі обмежених. До цієї групи насамперед слід віднести пероральні цефалоспорины 3-го покоління, зокрема Сорцеф (цефіксим), оскільки вони проявляють високу активність проти грам-негативних мікроорганізмів, у тому числі *E. coli*. За даними К.Р. Кошуби (2014), стійкість кишкової палички до цефіксиму та цефтибутену становить <5%, тому ці антибіотики можуть вважатися одними з найефективніших. У дослідженні М. Chaudhary (2015) ефективність лікування ІЧС цефіксимом складала 98,38%. У роботі В.В. Рафальського та співавт. (2008) також було продемонстровано високу активність цефіксиму відносно штамів уропатогенної *E. coli* порівняно з ципрофлоксацином. Частота чутливих штамів складала 98,9 і 88,9% відповідно.

В.В. Галкіним та співавт. (2012) було виконано проспективне рандомізоване клініко-економічне дослідження ефективності 5-денних курсів терапії цефіксимом і ципрофлоксацином у 104 пацієнтів із гострим неускладненим циститом. Ерадикація уропатогенів на 8-й день лікування відзначалася в 95,9% хворих із групи цефіксиму й у 71,4% пацієнтів групи ципрофлоксацину. У дослідженні А. Pistiki (2015) цефіксим та цефпрозил інгібували 80-90% стійких до ципрофлоксацину ізолятів.

Про безпеку цефіксиму свідчать дослідження використання даного препарату в дітей. Так, В. Lettgen та співавт. (2002) показали, що низькі дози цефіксиму (2 мг/кг маси тіла) ефективні й добре переносяться у профілактиці повторних ІСШ у дітей.

ІСШ продовжують залишатися одними з найпоширеніших бактеріальних інфекцій, лікування яких неодмінно потребує застосування антибактеріальних препаратів, а отже, веде до формування антибіотикорезистентності. Саме тому необхідно постійно аналізувати регіональний спектр збудників ІСШ та їх чутливість до антибіотиків із наступним внесенням змін до клінічних настанов та локальних протоколів лікування і застосовувати препарати, стійкість до яких є мінімальною.

Література

1. Колесник М.О., Степанова Н.М., Кругліков В.Т., Руденко А.В. Етіологічний спектр та десятирічний патерн антибактеріальної резистентності збудників неускладненої інфекції сечової системи (2005-2015 роки) // Український журнал нефрології та діалізу, № 1 (49), 2016. УДК: 616.61/63-022.7-085-035.015
2. Коцюба К.Р., Воронкова О.С., Вінніков А.І., Шевченко Т.М. Механізми стійкості до антибіотиків представників родини Enterobacteriaceae. Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина, № 5 (1), 2014. С. 33-38. doi: 10.15421/021407
3. Українська асоціація нефрологів та ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Адаптована клінічна настанова з кращої практики діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи у жінок, 2017.
4. McLellan L.K. and Hunstad D.A. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. Trends Mol Med. 2016 Nov; 22(11): 946-957. doi: 10.1016/j.molmed.2016.09.003
5. Белов Б.С. Цефксим в терапии бактериальных инфекций: вопросы эффективности и безопасности // РМЖ «Медицинское обозрение», № 3, 2013. С. 147.
6. Stapleton A.E. Escherichia coli Resistance to Fluoroquinolones in Community-Acquired Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women: a Systematic Review. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Oct; 64(10): e00862-20. doi: 10.1128/AAC.00862-20
7. Dreshaj Sh. Clinical role of Cefixime in community-acquired infections Prilozh. 2011;32(2):143-55.
8. Ludwig E. Cefixime in the treatment of respiratory and urinary tract infections Chemotherapy. 1998 Sep;44 Suppl 1:31-4. doi: 10.1159/000048462.

Підготувала **Анастасія Романова**





ALKALOID
SKOPJE

СОРЦЕФ®

ЦЕФІКСИМ

ВІРНИЙ ВИБІР



СОРЦЕФ®

400 мг таблетки
100 мг/5мл гранули для приготування суспензії

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ
Діагностика: сепсис;
Лікарська форма: таблетки, гранули для приготування суспензії.
Група для приготування суспензії:
Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорины третього поколения. Код АТХ J01D 008.

Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха);
- інфекції нижніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт, бактерійний епіглотит) у випадку відсутності або підозрюваної стійкості збудника до інших часті використовуваних антибіотиків, або в разі розвитку неадекватності лікування;
- інфекції нижньої дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- інфекції статочних шляхів (у тому числі цистит, цисторези, нирковий пієлонефрит).

Спосіб застосування та дози. Пройма їм не впливає на всмоктування цефаксиму. Звичайний курс лікування становить 7 днів, за необхідності — до 14 днів. При лікуванні неускладнених чистити курс лікування становить 3 дні.

Дорослі (вага тіла більше 50 кг): рекомендована доза становить 400 мг (одна таблетка) на добу (один раз) до 200 мг (половина таблетки) кожні 12 годин, залежно від тяжкості захворювання.

Дітям (вага тіла менше 50 кг): препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок і скоригувати дозу при токій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»).

Умова зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C.

Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: Alkaloid AS, Сербія.

Місце вироблення: вироблено та його адреса місця виробництва діяльності.
Виробник: Опскадаро Міндоскопско, 12, Опска, 1000, Республіка Македонія.

Матеріал призначено для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Дані не є частиною претензій для розповсюдження на спеціалізованих сайтах, конференціях, симпозіумах з медичною тематикою та для публікацій у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

PL/UA/11157/01/01, назва МЗ № 2779 від 02.12.2020 р., UA/11157/02/01, назва МЗ № 134 від 26.01.2021 р.



Новий погляд на поширені проблеми в галузі онкоурології

За матеріалами конференції

Найактуальніші та найновіші рекомендації стосовно діагностики й лікування злоякісних новоутворень нирки та сечовивідних шляхів були розглянуті під час науково-практичної конференції «Рак нирки та сечових шляхів – update». Захід відбувся 18 грудня 2020 р. в онлайн-форматі за підтримки Національного інституту раку (НІР), Співки онкоурологів України, Центру сучасної урології та Міністерства охорони здоров'я України. Свої доповіді представили провідні фахівці в галузі онкоурології, хіміо- та променевої терапії. Захід став частиною безперервного професійного розвитку лікарів.

Роботу науково-практичної конференції вітальним словом розпочав голова громадської організації «Співка онкоурологів України», завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР, доктор медичних наук, професор Едуард Олександрович Стаховський. Він зазначив, що у період пандемії COVID-19 робота урологів та онкологів значно ускладнилася. Чимало урологічних відділень перепрофілювано для лікування коронавірусної інфекції, а також зменшилася кількість звернень пацієнтів до урологів із профілактичною та лікувальною метою, що може мати просто катастрофічні віддалені наслідки. Тому основною метою проведення конференції було надання нової інформації стосовно лікування раку нирки та сечовивідних шляхів на різних стадіях, у тому числі на пізніх, що стане особливо актуальним після завершення пандемії.



Професор Едуард Олександрович Стаховський представив свою доповідь «Протиріччя в проблемі раку нирки».

— Близько 40-80% від усіх випадків раку нирки становлять пухлини, які мають малі розміри, більшість із них діагностують випадково. Водночас локалізований рак нирки є значною проблемою у структурі онкопатології у зв'язку зі складністю диференційної діагностики доброякісних і злоякісних новоутворень. Також існує велика кількість варіантів клінічного перебігу онкопатології, зумовлених різними патоморфологічними, молекулярними та генетичними особливостями пухлин.

Малі пухлини нирок — це пухлинні або кістозні утворення розміром менше ніж 4 см. Якщо їх діаметр становить до 3 см, то метастазування відбувається дуже рідко, адже такі новоутворення, як правило, є доброякісними. Серед них найчастіше зустрічаються онкоцитомы, ангіоміоліпома та складні кісти нирок.

Золотим стандартом диференціальної діагностики карциноми, ангіоміоліпоми та онкоцитомы є магнітно-резонансна томографія (МРТ). Також застосовують біопсію пухлини нирки. Наразі роль черезшкірної біопсії залишається суперечливою, а тонкогількова аспіраційна або трепанобіопсія є точнішими дослідженнями. Водночас більш чутливою та специфічною для диференціації різних типів новоутворень із високим і низьким ступенем агресивності є трепанобіопсія, чутливість якої становить 99,1%, а специфічність — 99,7% (Marconi L. et al., 2016). Проте ця процедура може зумовлювати ускладнення: гематоми, больовий синдром, гематурію, кровотечу, пневмоторакс. Важливо, що випадків дисемінації пухлини після проведення трепанобіопсії не зафіксовано. Ці діагностичні методики доцільно застосовувати у пацієнтів, у яких планується активне спостереження, призначення фокальної чи неoad'ювантної терапії, при підозрі, що процес може бути доброякісним, а також у хворих, які відмовляються від операції.

Варто зазначити, що активне спостереження при пухлинах нирки рекомендоване пацієнтам похилого віку, хворим із тяжкою супутньою патологією, низькою очікуваною тривалістю життя, із високим інтра- та післяопераційним ризиком, наявністю вираженої хронічної хвороби нирок або новоутворення єдиної нирки.

Поряд із стандартними методами лікування новоутворень досліджується

можливість використання кріо-, електро-, радіочастотної чи мікрохвильової абляції. Але наразі немає переконливих доказових даних щодо цих методів, адже відсутні великі дослідження, у яких би було виявлено їх перевагу.



Лікар-онкоуролог НІР, кандидат медичних наук Олексій Анатолійович Кононенко представив доповідь «Оновлені клінічні настанови Співки онкоурологів України 2020: діагностика та лікування нирково-клітинного раку».

— Розвиток медицини передбачає постійне вдосконалення заходів діагностики, лікування та профілактики захворювань з урахуванням вимог доказової медицини. Система стандартизації медичної допомоги орієнтована на розроблення медико-технологічних документів, які допомагають лікарям ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних і помилкових втручань. Оновлений протокол надання медичної допомоги хворим на рак нирки рекомендований Співкою онкологів України та створений на основі рекомендацій Європейської асоціації урологів, Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), а також результатів науково-дослідницької роботи на базі відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР. Представлені рекомендації будуть корисні урологам, онкологам, гематологам, хірургам, сімейним лікарям, а також працівникам закладів охорони здоров'я та їхнім керівникам.

Більшість пухлин нирки протягом тривалого часу залишаються безсимптомними. Така класична триада, як біль у поперековій ділянці, гематурія та наявність пальпованого новоутворення, визначається у 6-10% випадків. Паранеопластичний синдром на пізніх стадіях характеризується кахексією, гіпертермією, нейтропенією та іншими синдромами, що можуть зустрічатися у 30% пацієнтів. Артеріальна гіпертензія як самостійний симптом нирково-клітинного раку (НКТ) відзначається у 15% осіб.

Під час фізикального обстеження при НКТ можна виявити пухлину, яка пальпується, варикозне розширення вен сім'яного канатика, що не зникає у положенні стоячи, а також набряки нижніх кінцівок.

Лабораторні дослідження мають включати визначення швидкості клубочкової фільтрації, рівня креатиніну, гемоглобіну, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, кальцію, альбуміну. Такі інструментальні

методи обстеження, як ультразвукове дослідження, спіральна комп'ютерна томографія та/або МРТ із контрастним підсиленням, електрокардіографія та фіброгастроуденоскопія, входять до переліку обов'язкових. За показаннями можуть виконуватися динамічна реносцинтиграфія, МРТ головного мозку за наявності неврологічної симптоматики, остеосцинтиграфія, ангіографія, біопсія пухлини нирки (коли планується використання консервативних методів лікування). Також пацієнти за необхідності консультуються суміжними спеціалістами: хіміо- та променевими терапевтами, онкоортопедом, торакальним хірургом тощо.

Оптимальним способом лікування НКТ є оперативне втручання. Воно забезпечує набагато кращі результати, ніж консервативна терапія. Резекція нирки має бути пріоритетною перед радикальною операцією. Вона є ефективною у хворих на НКТ І стадії. Вибір хірургічної тактики має базуватися на новій нефрометричній системі НІР — нефрометрії за NCIU.

При локалізованому НКТ рекомендується проведення неoad'ювантної таргетної терапії протягом 2-3 місяців, що дозволяє зменшити розмір пухлини, збільшити об'єм паренхіми нирки, що зберегла свою функцію, на боці ураження та виконати згодом резекцію нирки. При цьому не слід проводити іпсилатеральну адреналектомію, якщо немає клінічних ознак інвазії в наднирникову залозу. Проте з метою запобігання виникненню локального рецидиву ця операція може бути необхідною у разі локалізації новоутворення у верхньому сегменті нирки.

За несприятливого клінічного прогнозу, у тому числі при пухлинах великих розмірів, не слід виконувати малоінвазивну радикальну нефректомію. При НКТ з масивною гематурією та неоперабельними новоутвореннями великих розмірів варто проводити емболізацію судин пухлини. Не потрібно виконувати малоінвазивну радикальну нефректомію пацієнтам при ступені поширення пухлини T1, якщо можлива резекція нирки. Водночас при пухлинах T2 та при місцево-поширеному раку можна провести лапароскопічну радикальну нефректомію, якщо неможливо виконати резекцію. У пацієнтів із клінічно збільшеними лімфатичними вузлами лімфодисекція покращує локальний контроль над захворюванням і подальші результати лікування.

Варто зауважити, що модель ризику при НКТ розраховується за показником IMDC (Metastatic renal cancer database consortium), який включає показники шкали загального стану за Карновським, час від встановлення діагнозу до початку лікування, рівень гемоглобіну та тромбоцитів, скоригованого кальцію крові, абсолютну кількість нейтрофілів. Ще однією моделлю розрахунку ризику є критерії Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Motzer), які охоплюють ті ж показники, але замість рівня тромбоцитів включають рівень лактатдегідрогенази.

При поширеному та метастатичному НКТ не слід виконувати циторедуктивну резекцію чи нефректомію у пацієнтів із поганим прогнозом згідно зі шкалами ризику. Також не потрібно проводити ці

втручання у хворих із сумнівним прогнозом, які мають безсимптомні синхронні первинні пухлини та потребують системної терапії інгібіторами судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) або тирозинкінази. Водночас якнайшвидше слід виконувати циторедуктивну резекцію чи нефректомію у пацієнтів зі сприятливим прогнозом і хорошими показниками обстежень, які не потребують системної терапії, а також з олігометастазами, якщо можна досягти їх повного видалення. Для контролю місцевих симптомів можливе використання абляційної терапії, включаючи метастазектомію, за наявності сприятливих факторів захворювання в осіб, у яких досягне повне видалення пухлини. Також варто розглядати стереотаксичну променеву терапію для клінічно важливих метастазів у кістках чи головному мозку з метою місцевого контролю та зменшення вираженості симптомів.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів, для системної терапії I-ї лінії у пацієнтів із метастатичним НКТ із низьким ризиком за IMDC використовують пембролізумаб та акситиніб. Альтернативними засобами за наявності протипоказань до застосування інгібіторів контрольних точок є сунітиніб і пазопаніб. При проміжному та високому ризику в якості препаратів I-ї лінії, крім вищезгаданих, можна використовувати іпілімумаб і ніволумаб, а як альтернативу — кабозантиніб. У 2-й лінії можна призначати будь-які інгібітори VEGF, які не використовувались до цього.

Променева терапія при НКТ є симптоматичною і застосовується з метою зменшення больового синдрому у пацієнтів із неоперабельними метастазами в кістках чи головному мозку, які не реагують на проведену консервативну терапію.



Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР, кандидат медичних наук Юрій Васильович Вітрук представив доповідь «Циторедуктивна резекція нирки — новий підхід до лікування метастатичного НКТ».

— Використання таргетної терапії в комбінації з імунотерапією дозволило збільшити рівень загальної виживаності хворих на НКТ практично вдвічі, однак цей показник у пацієнтів із IV стадією становить менш ніж 10%.

За минулий рік в Україні хірургічні втручання було виконано 70% хворих на НКТ, серед них 64% становила нефректомія, незважаючи на те що близько 56% пацієнтів мали ранню стадію захворювання. Виконання радикальної нефректомії збільшує ризик як загальної, так і кардіоваскулярної смертності, навіть у пацієнтів із невеликими пухлинами нирки. Циторедуктивна резекція дозволяє зменшити об'єм пухлини, зберегти максимальний об'єм функціонуючої паренхіми нирок при мінімальній хірургічній травмі, знизити ризик виникнення ниркової недостатності, ускладнень із боку загального стану

здоров'я й отримати хороші показники загальної виживаності.

При визначенні показань до резекції нирки обов'язково слід враховувати нефрометрію та оцінку факторів ризику. Це втручання проводять при об'ємі функціонуючої паренхіми більш ніж 56% та локалізації пухлини на полюсах нирки латерально й медіально (при розмірі пухлини менш ніж 30 мм). За показаннями також призначається неоад'ювантна таргетна терапія, що дозволяє зменшити розміри новоутворення, метастатичних вогнищ і відібрати хворих, які матимуть користь від комбінованої системної терапії та органозберігаючого лікування. Після проведення циторедуктивної резекції нирки також призначають системну таргетну й імунну терапію, що дозволяє достовірно підвищити медіану загальної та п'ятирічної кумулятивної виживаності й знизити ризик смерті у хворих на метастатичний НКР.



Про радикальну та паліативну цистектомію в контексті клінічних рекомендацій діагностики та лікування раку сечового міхура розповів старший науковий співробітник науково-дослідного

відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР, кандидат медичних наук Олександр Едуардович Стаховський.

— Одним із методів лікування раку сечового міхура (PCM) є цистектомія. Радикальний тип цієї операції показаний при інвазивних формах PCM — T2-T4N0-NxM0, мультифокальних новоутвореннях T1, а також при поверхневих рецидивуючих пухлинах високого ризику T1G3. Вимушена цистектомія проводиться тоді, коли консервативне лікування є неефективним. Циторедуктивну або паліативну цистектомію проводять при поширених чи метастатичних формах PCM у пацієнтів із гематурією та дизурією, вираженою симптоматикою з метою покращення якості життя і зменшення симптомів. Варто зауважити, що радикальна цистектомія повинна супроводжуватися тазовою лімфаденектомією. При цьому чим більше лімфатичних вузлів видалено, тим вища п'ятирічна виживаність у пацієнтів.

Хворим, яким проводиться вимушена цистектомія і час її виконання має критичне значення, а також у пацієнтів із високим ризиком прогресування і низьким соматичним статусом може бути проведено унілатеральну уретерокутанеостомію.

Ще одним методом лікування PCM є хіміотерапія, яка може доповнюватися цистектомією в до- чи післяопераційному режимі. Класичною схемою хіміотерапії є комбінація гемцитабіну із цисплатином. При ураженні лімфатичних вузлів, а також при проростанні пухлини у капсулу сечового

міхура показана ад'ювантна хіміотерапія. Також при PCM може бути застосована імунотерапія, особливо у пацієнтів, яким протипоказане використання цисплатину та гемцитабіну. Доопераційна променева терапія не сприяє покращенню виживаності у хворих на PCM. Цей вид лікування застосовується, як правило, з паліативною метою.

Для успішного лікування злоякісних новоутворень сечового міхура одне із ключових значень має своєчасна та правильна діагностика стадії та форми раку. При виявленні пухлини виконують її трансуретральну резекцію одним блоком з обов'язковою присутністю м'язового шару для встановлення стадії за класифікацією TNM. Проте пацієнтів з інвазивними формами PCM не слід лікувати за допомогою трансуретральної резекції новоутворення.

Також можна застосовувати тримодальну терапію, або тактику збереження сечового міхура. Вона передбачає максимально радикальну трансуретральну резекцію пухлини з додаванням сучасної променевої терапії паралельним хіміосенсибілізуючим агентом, а також ретельне спостереження і проведення радикальної цистектомії при прогресуванні або інвазивному рецидивуючому захворюванні. Цей метод найкраще підходить для пацієнтів похилого віку, при солітарних пухлинах T2 або T3 розміром до 6 см, відсутності гідронефрозу, інвазивних пухлинах (перехідно-клітинний рак), що не мають форми карциноми *in situ*, а також за наявності адекватної функції нирок, що дасть можливість застосувати хіміотерапію із цисплатином.

На вибір методу лікування також впливає бажання пацієнта, його вік, наявність супутніх захворювань, індекс маси тіла. Також важливо пам'ятати про комплаєнс, у даному випадку — це можливість самостійної катеризації сечового міхура за необхідності.

Дуже важливо приділяти увагу підготовці пацієнтів до операції. Для цього розроблено протоколи ERAS (Enhanced recovery after surgery). Згідно з ними, слід інформувати хворого про всі можливі ризики та наслідки хірургічного втручання, а також про післяопераційний період. Хворий має адекватно харчуватись та приймати вуглеводні суміші перед хірургічним втручанням. Варто відмовитись від механічної підготовки кишечника. Інтраопераційна підготовка включає застосування епідуральної анестезії з використанням анестетиків короткої дії, відмову від назогастрального зонда та дренажів, боротьбу з гіпертермією. Під час післяопераційного догляду потрібна прискорена мобілізація хворого, ранній початок харчування, зменшення прийому опіоїдів. З першого дня і впродовж місяця після проведення операції необхідна фармакологічна профілактика низькомолекулярними гепаринами.

Із завершальним словом виступив **Юрій Васильович Вітрук**. Підбиваючи підсумки, він зазначив, що сучасна фармацевтична індустрія значно впливає та змінює лікування онкологічної патології. Однак у майбутньому ключову роль відіграватиме персоналізований підхід до терапії кожного пацієнта.

Кількість хворих зі злоякісними новоутвореннями щорічно невпинно зростає, а методики діагностики та лікування постійно вдосконалюються. Саме тому фахівцям, які працюють у галузі онкології, так важливо постійно поглиблювати свої знання та відточувати навички. Представлені нові рекомендації міжнародних спільнот, а також протоколи лікування, розроблені й затверджені в Україні, можуть значно підвищити ефективність роботи лікарів та згодом покращити результати лікування пацієнтів.

Підготувала **Роксоляна Денисюк**

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» або 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;
 - надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **++380 (44) 364-40-28**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123**, 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 1 місяць – 150 грн
 - на 3 місяці – 450 грн
 - на 6 місяців – 900 грн
 - на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000
АТ «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 – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 630 грн, на півріччя – 315 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 525 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
Тел./факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28**;
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200
в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати
+38(044) 364-40-28,
e-mail: **podpiska@health-ua.com**,
www.health-ua.com

Апрель номер
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

www.health-ua.com

НЕЙРОДОКТОР

гліцин – 500 мг, магнію цитрат – 300 мг, ГАМК – 250 мг, B6 – 2 мг, B1 – 1,5 мг

У нервової системи є персональний лікар

- Унікальне поєднання діючих речовин¹
- Максимальні дози для найкращого ефекту²



- Зручна форма саше³
- Одноразовий прийом для тривалого ефекту⁴

1-4. Дивитись рекомендації до споживання препарату Нейродоктор.

ТУ У 10.8-41038549:008-2020 «Додатки дієтичні серії МКМ-Complex. Технічні умови»

Склад: 10 мл (мл) розчину містить: гліцин 500 мг (mg), магнію цитрат-300 мг (mg), що містить 48 мг (mg) магнію, γ-аміномасляна кислота – 250 мг (mg), B6 – 2 мг (mg), B1 – 1,5 мг (mg); допоміжні речовини: лимонна кислота (E 330), калію сорбат (E 202), карбоксиметилцелюлоза (E 466), натрію бензоат (E 211), ароматизатор натуральний, очищена вода. **Рекомендації до споживання:** додаткове джерело гліцину, магнію, γ-аміномасляної кислоти, вітамінів B1 та B6. Сприяє нормалізації функціонування центральної і периферичної нервової систем, загальному зміцненню організму та нормалізації сну при розумових і фізичних навантаженнях. Має загальнозміцнюючі властивості. Перед застосуванням потребує консультації лікаря. **Спосіб застосування та дози:** дорослим по 10 мл (мл) 1 рази на добу (на ніч), або за рекомендацією лікаря. **Термін вживання:** 3-4 тижні. В подальшому термін застосування узгоджується з лікарем. **Застереження:** не перевищувати рекомендовану денну кількість. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Зберігати у недоступному для дітей місці. Необхідно дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом чи роботі з іншими механізмами, а також занятті потенційно небезпечними видами діяльності. **Протипоказання:** діти, вагітність та період лактації, індивідуальна чутливість до компонентів. **Не є лікарським засобом. Форма випуску:** 10 мл (мл) в пакетах з комбінованого матеріалу, флакони по 100, 200, мл (мл) з дозуючим пристроєм. **Вжити до:** дату споживання вказано на упаковці. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці в сухому, захищеному від світла місці, за температури не вище 25°C. **Строк придатності:** 2 роки від дати виготовлення. **Номер партії і дата виготовлення:** вказані на упаковці.

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»

01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд. 18/24.

Тел.: +38 (044) 277-62-07

xantis
pharma

СОЛІФЕНАЦИН КСАНТІС

- Соліфенацин Ксантис – зменшення кількості епізодів нетримання сечі¹
- Відсутність впливу на когнітивну дисфункцію на відміну від оксібутініну²



1, 2. Löffling L, Sundström A., Kieler H. et al. Exposure to antimuscarinic medications for treatment of overactive bladder and risk of lung cancer and colon cancer. Clin Epidemiol. 2019;11:133–143. DOI: 10.2147/CLEP.S186842.

Соліфенацин КСАНТІС. Склад. Діюча речовина: solifenacin succinate; 1 таблетка містить соліфенацину сукцинату 5 мг або 10 мг, що відповідає соліфенацину 3,8 мг та 7,5 мг відповідно; допоміжні речовини: лактози моногідрат, лактоза безводна, крохмаль кукурудзяний, тальк, магнію стеарат. Код АТХ G04B D08. Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Соліфенацин є конкурентним, специфічним антагоністом холінергічних рецепторів. Сечовий міхур іннервується парасимпатичними холінергічними нервами. Показання. Симптоматичне лікування ургентного (імперативного) нетримання сечі та/або частого сечовипускання, а також ургентних (імперативних) позивів до сечовипускання, характерних для пацієнтів із синдромом гіперактивного сечового міхура. Протипоказання. Препарат протипоказаний пацієнтам із підвищеною чутливістю до активної субстанції або до будь-якої з допоміжних речовин; пацієнтам із затримкою сечовипускання; із тяжкими шлунково-кишковими захворюваннями (включаючи токсичний мегаколон); із міастенією гравіс чи із закритокутовою глаукомою та пацієнтам із ризиком розвитку цих станів; при проведенні гемодіалізу (див. розділ «Фармакокінетика»). Спосіб застосування та дози. Дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку. Рекомендована доза — 5 мг препарату 1 раз на добу. Виробник. Санака Фармасьютикалз АТ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Нітранська 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка.

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»

01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд. 18/24.

Тел.: +38 (044) 277-62-07

xantis
pharma

Гіперактивний сечовий міхур: у пошуках найкращого методу лікування

У статті проаналізовано консервативні методи лікування синдрому гіперактивного сечового міхура та наведено дані порівняльних досліджень ефективності різних антихолінергічних препаратів.

Ключові слова: синдром гіперактивного сечового міхура, розлади сечовипускання, антимускаринові препарати, антихолінергічні засоби, соліфенацин.

Синдром гіперактивного сечового міхура (ГСМ) — це захворювання, що проявляється раптовим вимушеним позивом до сечовиділення, який важко стримати чи відкласти, з/без нетримання сечі (НС) і який, як правило, супроводжується полакіурією та ніктурією. Це захворювання часто негативно впливає на якість життя пацієнта, обмежуючи його фізичну та соціальну активність, що призводить до відчуття соціальної відокремленості.

На синдром ГСМ страждають мільйони людей по всьому світу. Наразі задокументовано, що поширеність ГСМ зростає з віком (Eapen R.S., 2016). Це становить проблему для сфери охорони здоров'я, особливо враховуючи зростання частки населення похилого віку. У жінок статус постменопаузи також асоціюється зі збільшенням симптомів ГСМ. Вважається, що ця асоціація пов'язана з нижчим рівнем естрогену, який відіграє важливу роль у модуляції функції нижніх сечовивідних шляхів. Індекс маси тіла $>30 \text{ кг/м}^2$ є ще одним фактором ризику виникнення ГСМ (de Boer T.A., 2011). Неадекватне та надмірне споживання рідини, кофеїну, газованих напоїв, гострої їжі, штучних підсолоджувачів та алкоголю також можуть провокувати ГСМ (Gleason J.L., 2013).

ГСМ різної етіології має загальні причинно-наслідкові механізми. Зміни в макроскопічній структурі нестабільного сечового міхура включають денервацію м'язового пучка та гіпертрофію гладком'язових клітин. Висока збудливість і тісний зв'язок гладких м'язів у нестабільному сечовому міхурі сприяють надмірній електричній активності, яка може спричинити нестримне скорочення міхура. Нейропластичні зміни, пов'язані із ГСМ, можуть бути наслідком зміни активності нервів, що контролюють детрузор (Steers W.D., 2002).

Лікування синдрому ГСМ

Американська урологічна асоціація розробила керівні принципи щодо лікування ГСМ. Лікування першої лінії — це поведінкова терапія, другої лінії — медикаментозне лікування, що включає як антихолінергічну терапію, так і застосування β_3 -агоністів. Консервативна терапія має значні потенційні переваги і, як правило, практично не викликає побічних ефектів. У якості терапії третьої лінії застосовується нейромоделювання.

Модифікація способу життя може зменшити і навіть усунути симптоми ГСМ. Ці заходи включають помірне споживання рідини, обмеження прийому кофеїну та інших подразників сечового міхура, профілактику закрепів, оптимізацію загального стану здоров'я та відмову від тютюнопаління. Втрата ваги за надмірної маси тіла або ожиріння також дозволяє зменшити симптоми нетримання сечі (Imamura M., 2015). Методики тренування сечового міхура також показали обнадійливі результати з точки зору зменшення кількості епізодів нетримання (Wallace S.A., 2004).

Основним класом фармацевтичних засобів, що застосовуються для лікування ГСМ, є антихолінергічні препарати, відомі як антимускаринові засоби. Нові антимускаринові препарати мають більш націлену на сечовий міхур дію, оскільки взаємодіють із M_2 - та M_3 -рецепторами, обидва з яких знаходяться в м'язі детрузора стінки сечового міхура. Хоча кількість M_2 -рецепторів є більшою, вважається, що саме M_3 -рецептори відіграють найактивнішу роль у гіперрефлексії м'язів детрузора (Yamanishi T., 2002).

У світовій урологічній практиці для лікування ГСМ традиційно застосовуються шість антимускаринових засобів: соліфенацин, оксibuтинін, толтеродин, фезотеродин, троспій, дарифенацин. Що стосується β_3 -агоністів, то ці препарати діють на β_3 -адренорецептори, які переважають у сечовому міхурі й відповідають за розслаблення м'яза-детрузора під час утримання сечі. Єдиним доступним на сьогодні агоністом β_3 -адренорецепторів є мірабегрон, і численні дослідження підтверджують його клінічну ефективність у пацієнтів із ГСМ.

Цей препарат можна застосовувати як терапію другої лінії у тих хворих, які погано переносять антимускаринові засоби. Враховуючи різні механізми дії, мірабегрон можна комбінувати з антихолінергічними препаратами (Chapple C.R., 2014).

Соліфенацин: доведена ефективність у лікуванні ГСМ

Соліфенацин є антагоністом мускаринових M_1 - і M_3 -рецепторів, який чинить найбільшу селективну дію на сечовий міхур порівняно з толтеродином, оксibuтиніном, дарифенацином та атропіном (Simpson D., 2005). Це означає, що його прийом спричиняє найменшу кількість побічних ефектів. Результати кількох 12-тижневих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень за участю пацієнтів із приблизно 20 епізодами нетримання сечі на тиждень показали, що соліфенацин зменшує частоту сечовипускання приблизно на два випорожнення на день, а також значно зменшує ніктурію (Cardozo L., 2004). Ці дані підтверджують більш свіжі дослідження S. Nalliah (2017), які показали, що соліфенацин у дозі 5 мг один раз на день є найкращим препаратом з точки зору ефективності, безпеки, переносимості та вартості порівняно з толтеродином 4 мг та дарифенацином 7,5 мг. До того ж значно менше пацієнтів, які отримували 5 мг соліфенацину для лікування ГСМ один раз на день (35%), повідомляли про сухість у роті, ніж ті, хто отримував 5 мг оксibuтиніну 3 рази на день (83%) (Herschorn S., 2010). Істотної різниці між ефективністю соліфенацину та фезотеродину виявлено не було, однак побічні ефекти також частіше спостерігалися при застосуванні фезотеродину (Ercan O., 2015). У дослідженні J. Nazir (2017) соліфенацин 5 мг/добу був значно ефективнішим, ніж толтеродин 4 мг/добу, у зменшенні епізодів невідкладного нетримання сечі і мав статистично значущо нижчий ризик виникнення сухості у роті порівняно з дарифенацином 15 мг/добу, фезотеродином 8 мг/добу, оксibuтиніном пролонгованого вивільнення 10 мг/добу та негайного вивільнення 9-15 мг/добу, толтеродином 4 мг/добу, пропіверіном 20 мг/добу. Не було суттєвих відмінностей між соліфенацином у дозі 5 мг/добу та іншими антимускаринами щодо ризику помутиння зору та закріпів.

У дослідженні S.D. Lee (2017) було проаналізовано ефективність та переносимість фіксованої дози соліфенацину 5 мг у дітей 5-12 років ($n=34$) із нещодавно діагнованим ідіопатичним ГСМ. Середня загальна оцінка вираженості симптомів ГСМ зменшилася з 7,7 до 3,1 після 12-тижневого лікування ($p<0,001$). Згідно з 3-денними щоденниками випорожнень, середня місткість сечового міхура зросла з $90,4\pm44,4$ до $156,2\pm67,3$ мл ($p<0,001$). Незначні побічні ефекти, спричинені препаратом, були зареєстровані у 7 (20,6%) пацієнтів. Отримані результати вказують на те, що фіксована доза соліфенацину 5 мг ефективна проти симптомів ГСМ і його переносимість є прийнятною навіть у дітей. Подібні результати C. Hampel (2017) отримав у літніх пацієнтів. Середній вік хворих ($n=774$) становив 78 ± 6 років. Під час дослідження при прийомі соліфенацину спостерігалася зменшення всіх симптомів ГСМ, включаючи частоту сечовипускання, на 12-му тижні. У літніх пацієнтів соліфенацин добре переносився й не спостерігалася його впливу на когнітивні функції. Дослідження показали, що оксibuтинін може спричинити когнітивні порушення в результаті центральної антихолінергічної дії на M_1 -рецептори мозку. Соліфенацин переважно діє на M_3 -рецептори у стінці сечового міхура й має низьку спорідненість до M_1 -рецепторів, тому не асоціюється з когнітивними порушеннями чи седацією (Kim Y. J., 2020).

Переносимість і вартість препаратів часто визначають, який засіб буде обрано для лікування ГСМ (Shamliyan T., 2012). Як видно з результатів досліджень, соліфенацин не лише має високу ефективність, а й спричиняє менше порівняно з іншими антимускариновими препаратами

побічних ефектів через його високу селективність до M_3 -рецепторів (Simpson D., 2005).

Соліфенацин є одним із найбільш економічно вигідних препаратів (Nalliah S., 2017) для лікування ГСМ у світі. На українському ринку найбільш доступним є Соліфенацин Ксантіс (виробництво компанії «Санека Фармасьютикалз АТ», Словаччина), вартість якого на 50% менша за європейські аналоги, а якість не поступається жодному з них.

ГСМ та нервова система: що варто знати

За даними W.D. Steers (2002), особи з депресією, тривогою, розладом уваги та іншими станами, пов'язаними з порушенням метаболізму серотоніну, можуть бути схильні до ГСМ. У дослідженні A.T. Alves (2014) взяли участь 198 жінок старшого віку, серед яких синдром ГСМ відзначався у 117 (70,5%) учасників. Вища поширеність легкої, середньої та тяжкої тривожності спостерігалася серед жінок старшого віку із ГСМ. H. Lai та співавт. (2015) також показали, що у пацієнтів із ГСМ спостерігається позитивна кореляція між отриманим рівнем стресу й симптомами нетримання сечі та впливом на якість життя. Саме тому так важливо у комплексному лікуванні ГСМ застосовувати засоби, які дозволяють зменшити рівень стресу та тривоги.

Дієтична добавка у зручній формі саше Нейродоктор є додатковим джерелом гліцину, магнію, γ -аміномасляної кислоти (ГАМК), вітамінів B₁ та B₆. Її застосування сприяє нормалізації функціонування центральної і периферичної нервової системи, загальному зміцненню організму та нормалізації сну при розумових і фізичних навантаженнях. Чинячи легку заспокійливу дію, даний засіб дозволяє знизити рівень тривожності та зменшити прояви ГСМ. Клінічне випробування M. Miyazato та співавт. (2005) показало, що гліцин пригнічує активність сечового міхура. У проспективному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні D. Gordon (1998) 40 жінок із ГСМ отримували або гідроксид магнію, або плацебо. Із 20 пацієнтів, які отримували магній, 11 (55%) осіб повідомили про суб'єктивне поліпшення симптомів ГСМ порівняно з п'ятьма (20%) пацієнтами, які приймали плацебо.

ГАМК виконує роль інгібуючого нейромедіатора у центральній нервовій системі. Рецептори ГАМК задіяні у спинномозкових та супраспінальних механізмах, які контролюють рефлекс сечовипускання. Позитивні результати лікування за надмірної активності сечового міхура досягаються за рахунок стимуляції рецепторів ГАМК та інгібування її зворотного захоплення. Експериментальні дослідження довели, що введення екзогенної ГАМК пригнічує рефлекс скорочення детрузора сечового міхура (Igawa Y., 1993). Таким чином, Нейродоктор є комплексною добавкою, яка чинить комбіновану дію на різні механізми виникнення ГСМ і дозволяє покращити якість життя пацієнтів із цим захворюванням.

Терапія ГСМ потребує розуміння патофізіології цього стану й застосування найбільш селективних та дієвих препаратів, таких як соліфенацин. Додаткове призначення добавок, які дозволяють зменшити рівень стресу та вираженість симптомів ГСМ, дозволяє пришвидшити одужання пацієнта.

Література

1. Wróbel A. Overactive bladder syndrome pharmacotherapy: future treatment options. Prz Menopauzalny. 2015 Dec; 14(4): 211-217. Published online 2015 Dec 16. doi: 10.5114/pm.2015.56403
2. Willis-Gra M.G. Evaluation and management of overactive bladder: strategies for optimizing care. Res Rep Urol. 2016; 8: 113-122. Published online 2016 Jul 27. doi: 10.2147/RRU.S93636
3. Steers W.D. Pathophysiology of Overactive Bladder and Urge Urinary Incontinence. Rev Urol. 2002; 4(Suppl 4): S7-S18.
4. Epstein B.J. Newer Agents for the Management of Overactive Bladder. Am Fam Physician. 2006 Dec 15;74(12):2061-2068.
5. Ercan O. Comparison of solifenacin and fesoterodine in treatment of overactive bladderSaudi Med J. 2015 Oct; 36(10): 1181-1185. doi: 10.15537/smj.2015.10.12016
6. Nalliah S. Comparison of efficacy and tolerability of pharmacological treatment for the overactive bladder in women: A network meta-analysis. The Royal Australian College of General Practitioners. Volume 46, No. 3, March 2017. P. 139-144.

Підготувала **Анастасія Романова**



Современные возможности лабораторной диагностики при остром повреждении почек

Medvoice.

По материалам конференции

В марте этого года на базе международной медицинской образовательной платформы Medvoice состоялась очередная междисциплинарная конференция «Школа лабораторной диагностики критических состояний», собравшая множество врачей разных специальностей. Так, темой одного из докладов стало раннее определение острого повреждения почек, которую широко представил ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Дмитрий Васильевич Соколов.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, липокалин.



Д.В. Соколов

В 2005 году Рабочая группа международного консорциума AKIN (Acute Kidney Injury Network) предложила использовать термин «острое повреждение почек» вместо термина «острая почечная недостаточность» с целью отображения полного спектра острой почечной дисфункции. Острое повреждение почек (ОПП) — синдром внезапной потери почечной функции, обычно сопровождающийся олигурией/анурией и ассоциируемый с высоким риском ранней и отдаленной летальности.

Согласно определению FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), биомаркер — это объективно измеряемая характеристика, оцениваемая в качестве индикатора нормального биологического либо патогенетического процесса или фармакологического ответа на терапию. Что касается почечной недостаточности, то одним из первых биомаркеров, внедренных в клиническую практику, была мочевины. Интеграция знаний и сопоставление уровня мочевины со степенью нарастания уремической комы позволили врачам искать технические возможности решения проблемы данного состояния. Это привело к тому, что в 1924 году Г. Хаас и Р. Франк выполнили первый гемодиализ. Докладчик подчеркнул, что уровень мочевины указывал в данном случае на критическое состояние функции почек (Levington A.J., 2013).

Действительно, уровень мочевины использовался для клинической оценки состояния пациента, но ее концентрация в крови очень вариативна, значение достаточно сильно колеблется в течение дня, зависит от пищевых привычек пациента, уровня мышечной массы. Это привело к тому, что мочевины не могла быть точным индикатором функционального состояния почек. Поэтому еще в 1926 году достаточно серьезный переворот в медицине произвела работа П. Реберга, в которой было показано, что постоянная концентрация креатинина в крови мало зависит от введения и выведения данного биомаркера. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что не обязательно для оценки состояния почек применять инфузии креатинина и что его эндогенная продукция мышцами позволяет провести оценку выделительной функции по биохимическому анализу крови (Rehberg P.B. et al., 1926).

Докладчик отметил, что креатинин отображает именно функциональную составляющую нефрона, поскольку он поддается фильтрации. Таким образом, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которая описана по элиминации креатинина, позволяет оценить взаимосвязь между гломерулярными сосудами и структурой нефрона. Необходимо также помнить, что на процесс фильтрации влияют множество факторов, включая состояние капилляров почек, давление в приносящих и выносящих сосудах (Abuelo J.G., 2007). Учитывая то, что креатинин стал биомаркером, который более точно отображал состояние почек, Международное общество изучения заболеваний почек (IRIS) разработало рекомендации по ведению данной группы пациентов (KDIGO).

Важно отметить, что в данных рекомендациях особую роль играет темп диуреза. На сегодняшний день разработаны специальные шкалы оценки стадии повреждения почек (RIFLE и AKIN), которые базируются на изменении уровня креатинина в сыворотке крови, в т.ч. в стадию заболевания включен темп диуреза.

Д.В. Соколов обратил внимание на важность клиренса креатинина в клинической практике. Благодаря данному показателю диагностика такого опасного состояния, как ОПП, стала более доступной. Это не могло не отразиться на статистике данной патологии. В исследовании J.R. Brown et al. (2016), которое изучало госпитальную смертность как последствие ОПП, было показано, что частота данной патологии в 2001 году составила 1300 случаев на 1 млн населения, а в 2011 году — 21 тыс. на 1 млн. Не менее важным было исследование «Эпидемиология острого повреждения почек у пациентов отделения интенсивной терапии и реанимации» (Intensive Care Med, 2015), результаты которого перевенули представления о ведении данной категории пациентов. Было показано, что биохимические признаки ОПП встречаются у почти 57,3% пациентов. Среди патологий, которые угнетают работу почек, авторы работы выделяют следующие:

- сепсис — 40,7%;
- гиповолемия — 34,1%;
- медикаментозно индуцированное повреждение почек — 14,4%;
- кардиогенный шок — 13,2%;
- гепаторенальный синдром — 3,2%;
- обструкция мочевыводящих путей — 1,4%.

Один из самых фундаментальных мета-анализов показал, что пациенты с повышенным уровнем креатинина в сыворотке крови на фоне ОПП имеют высокий риск необходимости проведения заместительной терапии. В три раза чаще по сравнению с популяционными данными в указанной группе пациентов развивается хроническая почечная недостаточность V ст. с необходимостью трехкратного получения программного гемодиализа. В этом случае речь идет о процессах снижения функциональных возможностей и резервов организма, об инвалидизации пациента. Также было доказано, что пациенты с высоким уровнем креатинина на фоне острой почечной недостаточности имеют более чем в 10 раз повышенный риск хронизации процесса, что также в будущем приближает этих больных к получению заместительной терапии (Coca S.G. et al., 2012).

Вышеуказанные причины ОПП, а также дальнейший процесс хронизации ведут к тому, что с каждым годом регистрируется все больше пациентов с заболеваниями мочевыделительной системы, которые становятся претендентами на проведение гемодиализа (US Renal Data System, 2019). Нельзя также не брать во внимание экономический аспект данной патологии: в США на лечение одного случая острой почечной недостаточности выделяется более 42 тыс. долларов (Silver S.A. et al., 2017). Учитывая как экономические, так и медицинские последствия острых и хронических заболеваний почек,

врачебное вмешательство и медикаментозная терапия на ранних этапах повышения уровня креатинина может улучшить дальнейший прогноз для пациента и максимально минимизировать потерю функции почек (Lewington A.J.P., 2013).

Спикер акцентировал внимание на том, что повышение уровня креатинина сыворотки крови на фоне ОПП происходит, когда не функционирует более 50% нефронов (Sharma, Aashish et al., 2014). Важно учитывать и другие риски поражения почек (инфекционные заболевания, патология сердечно-сосудистой системы), так как каждое новое повреждение почек значительно снижает их функциональный резерв. Это явление связано с тем, что в норме в выделительной функции задействовано только 50% нефронов и при каждом повреждении их запас для дальнейшего восстановления снижается. При выписке из медицинского учреждения пациенты после ОПП могут иметь нормальный уровень креатинина, но это обусловлено работой нефронов «резерва» (Gocze I. et al., 2017).

Дальнейшая хронизация процесса с развитием фиброзных изменений как главных последствий ОПП изучена в исследовании, в котором на основе компьютерной томографии и гистологических образцов было показано, что и в гломерулярных, и в интерстициальных структурах прогрессируют склеротические изменения (Castellano G. et al., 2014).

С точки зрения оценки динамики уровня креатинина, терапевтическое окно восстановления функции почек после острого повреждения составляет 7 дней. Нефрологи также выделяют промежуток 90 дней после ОПП, на протяжении которого возможно проведение активного восстановления функционального запаса нефронов. В таком случае данный период называется не острым повреждением, а острой болезнью почек (Chalwa I., 2017).

Д.В. Соколов отметил, что креатинин сыворотки крови является функциональным биомаркером и при его повышении клиницист наблюдает лишь процесс снижения СКФ. Морфологические изменения, которые происходят в поврежденных высокоспециализированных нефронах, идут по малоадаптивному пути репарации, что и приводит к развитию фиброзирующего паттерна (Ferenbach D.A., 2015). Это является главным несоответствием показателей уровня креатинина и количества нефронов, которые подверглись повреждению.

Подытоживая вышесказанное, докладчик отметил следующие недостатки креатинина как биомаркера состояния почек:

- служит маркером гломерулярной фильтрации, но не повреждения;
- эндогенный синтез варьируется в зависимости от пола, возраста, диеты и мышечной массы пациента;
- от 10 до 40% креатинина выводится путем тубулярной секреции;
- прием некоторых лекарственных препаратов может снижать показатели СКФ (триметоприм и др.);
- уровень креатинина повышается при нефункционировании >50% нефронов;

• определяемый уровень не отражает действительную СКФ, что может повлиять на прогноз лечения.

В исследовании, которое касалось долгосрочного прогноза после ОПП, для оценки функции почек использовали цитостатин С, так как он в меньшей степени секретируется тубулярными структурами и показал высокую эффективность в прогнозировании долгосрочной восстановительной терапии. Однако структурные изменения, которые в дальнейшем приведут к снижению СКФ, не могут быть оценены с помощью цитостатина С (Yang T., 2017).

Современные методы диагностики и открытие новых биомаркеров работы нефронов позволяют определить степень повреждения почек и вовремя начать восстановительную терапию, в частности многие исследования показывают прогностически важные аспекты протеинурии и морфологических изменений структуры почек. В исследовании по изучению протеинурии как фактора риска развития почечной недостаточности было продемонстрировано, что протеинурия, сохраняющаяся на протяжении месяца после ОПП, в значительной мере коррелирует с процессом хронизации заболевания (Parr S.K., 2018).

Докладчик отметил, что в отделении интенсивной терапии и реанимации врач в большей степени имеет дело с тубулярным повреждением почек, а именно с процессом острого канальцевого некроза. Проксимальный извитой каналец одним из первых реагирует на повреждение, в т.ч. при расстройствах гемодинамики, а при более длительном воздействии происходят более глубокие изменения структуры нефрона (Abuelo J.G., 2007).

В исследовании по изучению субклинического течения ОПП было показано, что даже при отсутствии повышения уровня креатинина, но при повышенном уровне липокалина пациенты имели худший прогноз в будущем относительно развития почечной недостаточности (Haese M. et al., 2012). По данным изучения пациентов, которые были выписаны из отделения интенсивной терапии с нормальным уровнем креатинина, но повышенными уровнями липокалина, ассоциированного с желатинозой нейтрофилов, цитостатина А, проэнкефалина А, имели более высокие показатели годичной смертности (Legrand M., 2019). Также при ОПП одним из наиболее точных показателей дисфункции нефронов в кратковременном прогнозе, при нормальном уровне креатинина, является экспрессия мочевого биомаркера CCL14 (Hoste E. et al., 2020).

Введение в клиническую практику термина «острое повреждение почек» позволило дать универсальное определение данному состоянию и унифицировать критерии диагностики и стратификации тяжести острой почечной дисфункции. Применение прогнозируемых биомаркеров наряду со стандартной диагностикой позволяет улучшить исходы у пациентов с острой почечной недостаточностью.

Подготовила Екатерина Пашинская



C. Ronco^{1,2}, профессор, T. Reis^{2,3}, F. Husain-Syed^{2,4}¹Медицинский факультет Падуанского университета, г. Падуа, Италия; отделение нефрологии, диализа и трансплантации почек, клиника Св. Бартоломео, г. Виченца, Италия; ²Международный институт исследования почек, г. Виченца, Италия; ³Отделение нефрологии, Клиника заболеваний почек, г. Бразилиа, Бразилия; ⁴Отделение терапии II, отделение нефрологии, пульмонологии и интенсивной терапии, Германский центр пульмонологических исследований, Университетская клиника Гиссена и Марбурга, Германия

Лечение острого повреждения почек у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19*

Вспышка коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) быстро распространилась по всему миру и стала пандемией. У большинства пациентов с COVID-19 наблюдаются легкие симптомы, но у примерно 5% пациентов развиваются тяжелые симптомы, включающие острый респираторный дистресс-синдром, септический шок и полиорганную недостаточность. Часто поражаются и почки, клинические проявления в этом случае варьируются от незначительной протеинурии до прогрессирующей острой почечной недостаточности (ОПН), требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). Мы постепенно начинаем понимать патофизиологию и механизмы поражения почек, а также острого почечного повреждения в условиях критически тяжелого течения заболевания и COVID-19, но необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы выявлять пациентов с повышенным риском ОПН и определить руководящие принципы лечения. Поскольку специфическое лечение ОПН, вызванной COVID-19, пока отсутствует, интенсивная терапия носит преимущественно поддерживающий характер. Текущие подходы к предупреждению и лечению ОПН, а также выявление потенциальных индикаторов для применения ЗПТ, а затем и экстракорпоральных видов терапии основываются в большей мере на клиническом опыте, а лечение ОПН эмпирическим путем адаптируется к пациентам с COVID-19. Необходимы совместные междисциплинарные исследования для получения адекватной доказательной базы, чтобы подтвердить пользу имеющихся подходов и разработать новые.

Ключевые слова: COVID-19, острая почечная недостаточность, заместительная почечная терапия.

Поскольку вспышка коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), продолжает распространяться по всему миру, становится очевидным весь спектр ее последствий — от легкого респираторного заболевания, не требующего лечения, до тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности и смерти [1]. При COVID-19 часто поражаются почки; у более чем 40% пациентов при поступлении в стационар отмечается аномальная протеинурия [2]. ОПН часто встречается среди тяжелобольных с COVID-19, поражая примерно 20-40% пациентов, поступающих в реанимацию, по данным опыта Европы и США [3, 4], и считается маркером тяжести заболевания и негативным прогностическим фактором выживаемости [1, 2]. Кроме того, общая тяжесть ОПН при COVID-19 может быть недооценена, поскольку показатели креатинина при поступлении могут не отражать истинную исходную функцию почек до начала лечения, а информация о предшествующих показателях креатинина в сыворотке крови может быть недоступна (или отсутствовать) [5]. У примерно 20% пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ) с COVID-19, медианный промежуток времени от начала заболевания до того момента, когда у них возникла потребность в ЗПТ, составлял 15 дней [1]. Своевременное выявление поражения почек при COVID-19 и использование профилактических и терапевтических мер для ограничения последующего развития ОПН или прогрессирования до более тяжелых стадий имеют решающее значение для снижения заболеваемости и смертности.

В данной статье рассматриваются современные концепции механизмов поражения почек при COVID-19 и предлагается ряд рекомендаций для клинической практики на основе текущего клинического опыта, включающих профилактику и лечение ОПН, а также

потенциальные показания к ЗПТ и последующего применения прочих экстракорпоральных методик поддержки жизнеобеспечения, в т.ч. практические аспекты их проведения. На повестку дня выносятся цели потенциальных исследований для получения адекватной доказательной базы в поддержку тех или иных клинических подходов.

Патофизиология ОПН при COVID-19

Поражение почек при COVID-19, по всей видимости, обусловлено несколькими причинами: его развитию способствуют сопутствующая сердечно-сосудистая патология, а также важную роль играют и предрасполагающие факторы (например, сепсис, гиповолемия и применение нефротоксичных препаратов) [6]. Кардиоренальный синдром, особенно правожелудочковая недостаточность вследствие пневмонии, вызванной COVID-19, может привести к застойным явлениям в почках и последующей ОПН. В то же время дисфункция левого желудочка может привести к низкому сердечному выбросу, недостаточному наполнению артериального русла и гипоперфузии почек.

Данные вскрытия указывают на поражение эндотелия в легких и почках, что, вероятно, и приводит к протеинурии (рис. 1). Кроме того, есть данные, что вирусные частицы присутствуют в эндотелиальных клетках почек, что указывает на вирусную причину повреждения эндотелия в почках и вероятный фактор, способствующий развитию ОПН [7].

Помимо этого SARS-CoV-2 может непосредственно инфицировать эпителий почечных канальцев и подоциты через АПФ2-зависимый сигнальный путь и вызывать митохондриальную дисфункцию, острый канальцевый некроз, образование вакуолей в процессе реабсорбции белка, коллапсирующую гломерулопатию и проникновение белка в капсулу Шумлянского — Боумана [8, 9]. Еще один потенциальный механизм ОПН включает в себя дисрегуляцию иммунного ответа,

связанную с SARS-CoV-2, о чем свидетельствует наблюдаемая у пациентов лимфопения и синдром высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм) [1, 10]. Другие факторы, способствующие возникновению острого повреждения почек (ОПП), могут включать рабдомиолиз, синдром активации макрофагов и развитие микроэмболий и микротромбов в условиях гиперкоагуляции и эндотелиита [7, 11].

Лечение ОПН при COVID-19

При отсутствии специфических методов лечения терапия пациентов с COVID-19 в ОИТ носит в значительной степени поддерживающий характер. Учитывая высокую частоту поражения

почек при COVID-19, важно рассмотреть все доступные варианты лечения для поддержания их функции.

Лечение

Внедрение принципов поддерживающей терапии в рамках Клинических практических рекомендаций по острому почечному повреждению (KDIGO) (например, избегать применения нефротоксических препаратов, проводить регулярный контроль сывороточного креатинина и диуреза, рассмотреть возможность мониторинга гемодинамических показателей) у критически больных пациентов с поражением почек, вероятно, уменьшит частоту возникновения и снизит степень тяжести ОПН при COVID-19, но требует дальнейшей валидации [12]. Купирование волюмотравмы и баротравмы путем применения защитной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) снижает риск возникновения ОПН или ее ухудшения за счет ограничения индуцированного вентилицией гемодинамического эффекта и нагрузки на почки, вызванной цитокиновым штормом [13]. Новые биомаркеры повреждения канальцев должны быть включены в будущие рандомизированные клинические испытания для изучения их значения в прогнозировании и лечении ОПН [6].

Еще одной важной разновидностью терапии является коррекция водного баланса в зависимости от оценки эффекта

Продолжение на стр. 20.

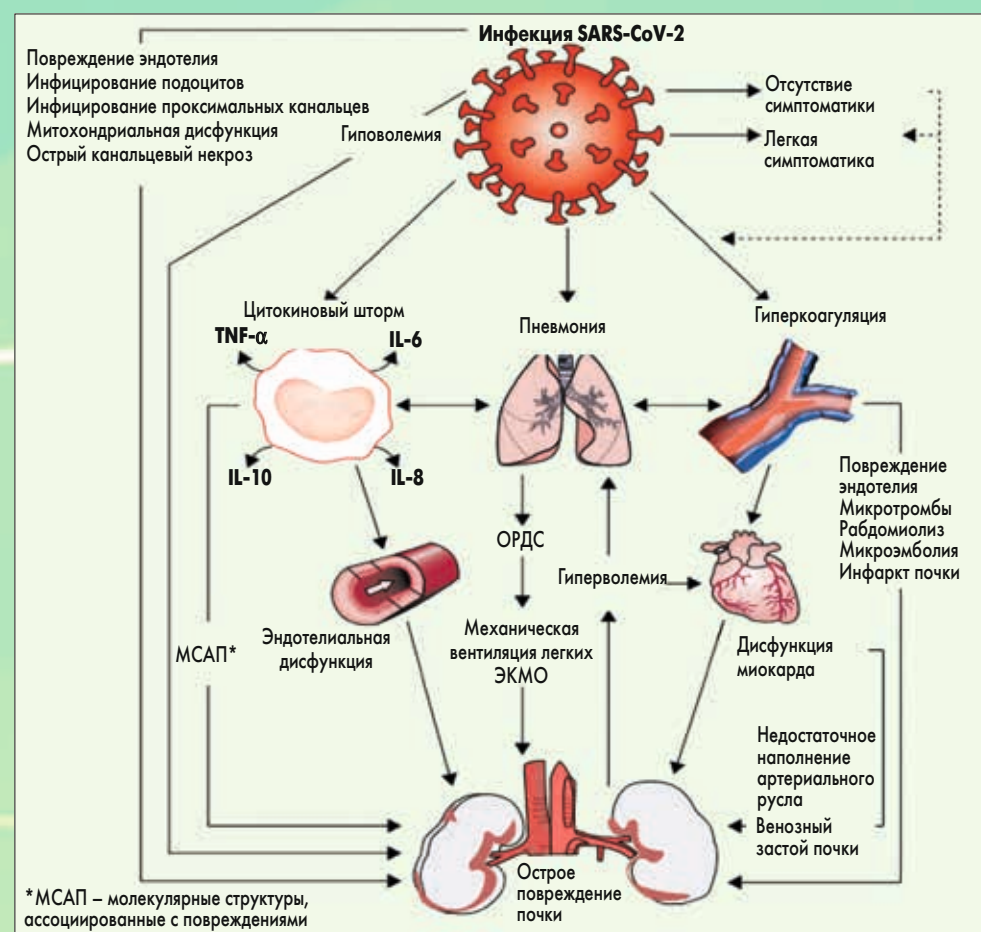


Рис. 1. Острое повреждение почек при COVID-19

Множественные взаимозависимые сигнальные пути при COVID-19 увеличивают риск ОПП. На рисунке показаны воздействие воспаления легочной ткани, цитокинового шторма и синдрома гиперкоагуляции на гемодинамику и их провоспалительные проапоптотические эффекты на функцию почек, а также потенциальные виды терапии, направленные на протезирование органичных функций.

Лечение острого повреждения почек у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19

Продолжение. Начало на стр. 19.

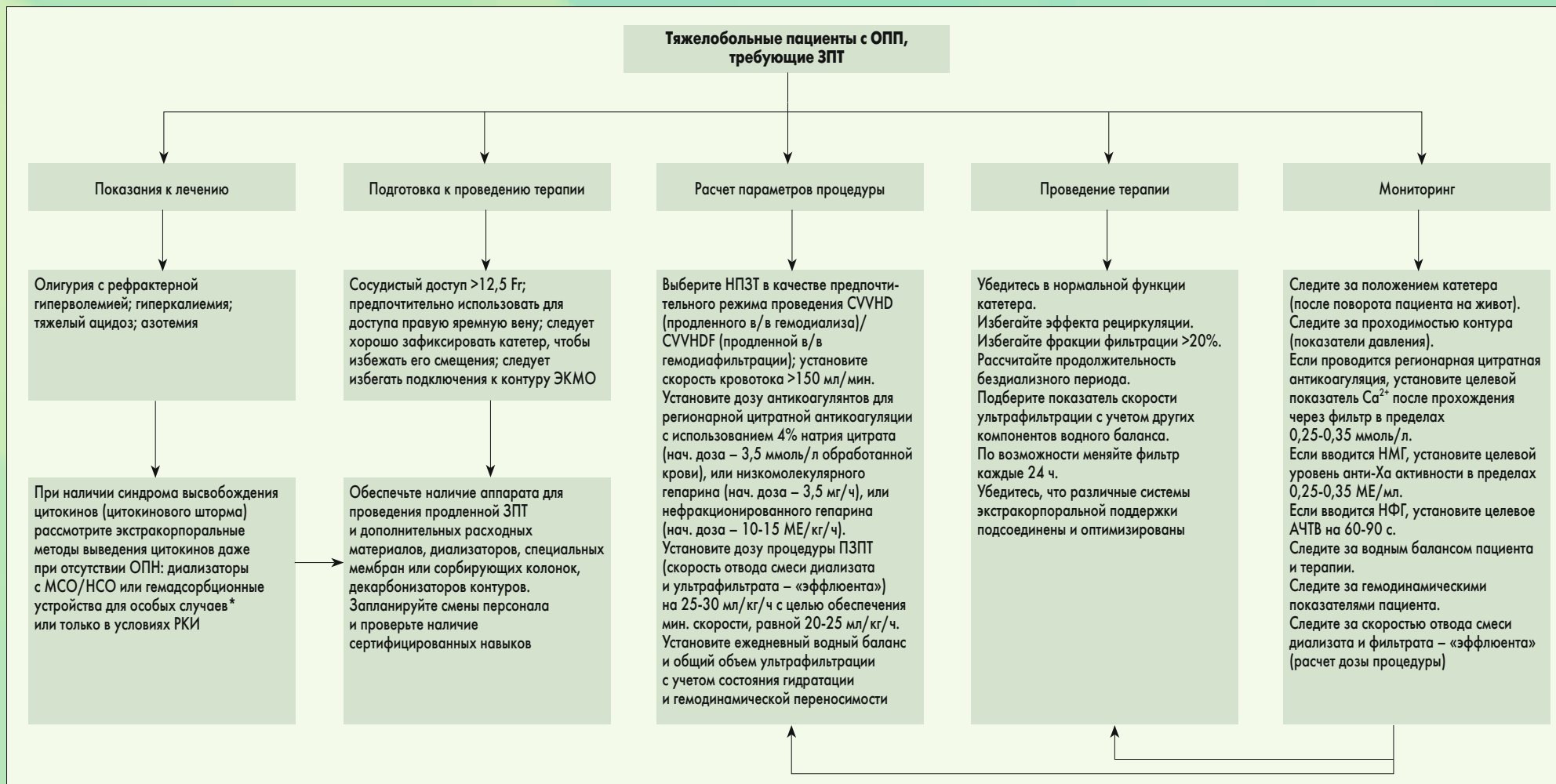


Рис. 2. Лечение острого повреждения почек, требующего заместительной почечной терапии у пациентов с COVID-19

Рекомендации направлены на лечение ОПН именно у пациентов с COVID-19, а не на рутинную тактику ведения ОПН, и в значительной степени основаны на нашем клиническом опыте. Все варианты лечения должны быть проверены в строгих исследованиях, а в идеале – в рандомизированных исследованиях в контексте COVID-19. При отсутствии специфических методов лечения все варианты должны рассматриваться с учетом индивидуальных потребностей каждого пациента. Экстракорпоральные методики лечения, включенные в рисунок для рассмотрения, могут служить дополнением к медикаментозной поддерживающей терапии. Целевые показатели антикоагулянтной терапии являются только ориентировочными и должны учитывать особенности каждого пациента и его клиническое состояние. Общий принцип заключается в том, что в экстракорпоральном контуре следует достичь максимально-го антикоагулянтного действия с минимальными системными эффектами; если есть показания к системной антикоагуляции, то следует рассмотреть возможность комплексного назначения.

*Эти методы лечения могут быть показаны в особых случаях, когда очевидна иммунная дисрегуляция, повышены воспалительные параметры или цитокины, а другие поддерживающие методы лечения неэффективны или недостаточны; гемадсорбция может быть достигнута с помощью гемоперфузии или ПЗПТ с применением мембран с высокими адсорбционными свойствами.

ЗПТ и ее переносимости. Эта стратегия направлена на восстановление нормального уровня гидратации, чтобы избежать объемной перегрузки и снизить риск отека легких, перегрузки правого желудочка, застоя в почках и последующей ОПН. Дегидратация при поступлении может быть распространенным явлением у пациентов с COVID-19, так как они обычно поступают с лихорадкой, а на догоспитальном этапе им редко проводится агрессивная инфузионная терапия. В этих случаях для предотвращения ОПН следует провести коррекцию дегидратации. При ОРДС, возникшем вследствие COVID-19, использовались методы ИВЛ с относительно высоким уровнем положительного давления в конце выдоха и маневры рекрутмента [14]; эти стратегии могут еще больше ухудшить сердечный выброс в условиях относительной гиповолемии.

ЗПТ и экстракорпоральные методы поддержки жизнеобеспечения

Если консервативное лечение оказывается неэффективным, у пациентов с объемной перегрузкой, особенно с рефрактерной гипоксемией, следует рассмотреть применение ЗПТ. У пациентов с COVID-19 и ОПН применение ЗПТ и последующих экстракорпоральных методов заместительной терапии (ECOS) на ранних этапах [15], по-видимому, обеспечивает адекватную поддержку органов и предотвращает прогрессирование

тяжести заболевания (рис. 2). Однако этот подход должен быть опробован в будущих клинических исследованиях. Пролонгированная ЗПТ (ПЗПТ) является предпочтительным методом лечения гемодинамически нестабильных пациентов с COVID-19.

Во время укладывания пациентов в положение лежа на животе (прон-позиция) диализный катетер нужно закрепить и внимательно следить за тем, чтобы не допустить его смещения или перегиба. Катетер предпочтительно вводить в правую яремную вену, так как в этом случае место выхода катетера и его фиксация видны и после укладывания пациента в прон-позицию. В итальянском исследовании, в котором участвовали 1591 пациент ОИТ с COVID-19, 27% из них нуждались в прон-позиции [16]. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) проводилась у 1% этих пациентов. Когда ЗПТ проводится в комбинации с ЭКМО, ЗПТ следует проводить через венозный доступ, независимый от контура ЭКМО, чтобы минимизировать образование тромбов в последнем [15]. Однако у некоторых пациентов коммутация катетера для ЗПТ к контуру для ЭКМО может быть единственным вариантом проведения терапии из-за недостатка зон, доступных для прямой канюляции. В этом случае система оттока ЗПТ должна быть соединена с патрубком контура ЭКМО для преоксигенации, так как оксигенатор

может служить защитным барьером и минимизировать риск возникновения системной газовой эмболии в легких; частый контроль за подключениями систем, контуром ПЗПТ и давлением оксигенатора может минимизировать образование тромбов. Системная антикоагуляция также могла бы облегчить эту проблему, но увеличила бы риск кровотечения.

Гиперкоагуляционный синдром часто наблюдается у тяжелобольных пациентов с COVID-19 [1]. Таким образом, антикоагулянтные протоколы для экстракорпорального контура должны быть подобраны с учетом индивидуальных нужд пациентов. При ПЗПТ регионарная цитратная антикоагуляция является более эффективной, чем другие методы антикоагуляции, с точки зрения продления срока службы экстракорпорального контура и снижения риска кровотечения. Исходя из нашего опыта, снижение концентрации ионизированного кальция после прохождения через фильтр примерно до 0,25-0,35 ммоль/л (обычная концентрация – 0,30-0,45 ммоль/л) у пациентов с COVID-19 является жизнеспособным вариантом продления проходимости фильтра; эта цель обычно достигается при начальной дозе цитрата, составляющей 3-5 ммоль/л отфильтрованной крови. При использовании низкомолекулярного гепарина (НМГ) мы рекомендуем начальную дозу 3,5 мг/ч и системную активность антифактора свертывания Ха

0,25-0,35 МЕ/мл. Наконец, при использовании нефракционированного гепарина (НФГ) мы рекомендуем начальную дозу 10-15 МЕ/кг в час и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 60-90 с. Целевые показатели ионизированного кальция, активности антифактора свертывания Ха и АЧТВ являются только ориентировочными индикаторами, основанными на недавнем клиническом опыте пациентов с COVID-19, а не на общепринятой практике лечения ОПН, и должны быть адаптированы к потребностям отдельных пациентов.

Имеющиеся данные говорят о том, что антикоагулянтная терапия НМГ перед фильтром обеспечивает более высокий срок службы контура, чем с НФГ [17]. Кроме того, метод продленного вено-венозного гемодиализа (ПВВГ) обеспечивает более длительный срок службы фильтра с меньшей внутренней гемоконцентрацией в фильтре. ПЗПТ должна проводиться в минимальной дозе 20-25 мл/кг/ч [12]. Это обычно требует назначения более высокой дозы из-за различной продолжительности междиализных периодов.

В отсутствие устоявшихся методов лечения COVID-19 патофизиологически можно обосновать использование мембран с хорошим отсеканием крупных и средних молекул при ПВВГ для повышения выведения цитокинов [10]. Кроме того, на ранних стадиях цитокинового

шторма применение гемоперфузии с использованием сорбирующих колонок может предотвратить цитокин-индуцированное повреждение почек. Эти методы лечения могут быть показаны в особых случаях, когда иммунная дисрегуляция очевидна, воспалительные параметры или уровень цитокинов повышены, а другие методы поддерживающей терапии неэффективны или недостаточны. Хотя при применении этих методов были получены обнадеживающие результаты, в настоящее время доказательная база для них ограничена, поэтому они должны применяться только в условиях клинических испытаний для определения их безопасности и эффективности [10]. Экстракорпоральные методы жизнеобеспечения не ставят под угрозу такую экспериментальную терапию на основе антител, используемую при COVID-19, как применение тоцилизумаба, внутривенное введение иммуноглобулинов и использование реконвалесцентной плазмы. Ни гемодиализный фильтр, ни сорбирующие колонки для гемадсорбции не выводят антитела, так как размер антител (например, размер IgG равен 150 кДа) намного превышает максимальный размер молекул, которые могут быть выведены с помощью ЗПТ или гемадсорбции (около 60 кДа) [18]. Защитная вентиляция легких с дыхательным объемом 6 мл/кг расчетного веса тела может привести к гиперкапнии, респираторному ацидозу, повышенной потребности в вазопрессорах и ОПН. У таких пациентов экстракорпоральная методика удаления углекислого газа (ECCO2R) может помочь не допустить ухудшения клинической картины [19]. При усугублении показателей газообмена может быть показана ЭКМО, однако ее проведение во время вспышки COVID-19 ограничивается вследствие дефицита аппаратов ЭКМО и необходимых расходных материалов, нехватки опытного персонала и помещений с необходимой инфраструктурой. В центрах, где доступен диализ, специалистами по диализу может проводиться низкопоточное ECCO2R (<500 мл/мин) с использованием аппаратуры для ПЗПТ в любое время суток, что может быть вариантом для лечения пациентов с гиперкапнией в качестве основного показания. Однако этот подход должен быть опробован в будущих клинических исследованиях. При комбинированном лечении ПЗПТ с ECCO2R врачи должны поддерживать кровотоки на уровне >400 мл/мин, чтобы обеспечить адекватное удаление углекислого газа [13].

У некоторых пациентов к коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, присоединяется бактериальная инфекция, и у них может развиваться сепсисоподобный синдром. У таких пациентов следует рассмотреть применение последовательных экстракорпоральных методов заместительной терапии [10-15, 20, 21] (например, удаление из организма эндотоксинов, цитокинов и иммуномодуляция, экстракорпоральные методы поддержки для различных органов) в соответствии с имеющимися в настоящий момент данными или патофизиологическим обоснованием, поскольку клиническая прогрессия может быть быстрой, а изменения в патофизиологии в ходе течения заболевания могут требовать различных подходов к лечению во время пребывания в ОИТ.

Выводы и перспективы на будущее

При отсутствии специфических методов лечения SARS-CoV-2 поддерживающая терапия и последовательное применение экстракорпоральных методов заместительной терапии для критически больных пациентов с признаками поражения почек обеспечивают меры временного жизнеобеспечения и повышают вероятность благоприятного исхода. Решение о последовательном применении экстракорпоральных методов заместительной терапии должно учитывать технический потенциал и специальные навыки всех категорий персонала, которые необходимы для обеспечения безопасности и эффективности этого вида лечения. Для последовательного применения экстракорпоральных методов заместительной терапии необходим тщательный отбор пациентов, поскольку возраст и сопутствующие заболевания, по всей видимости, влияют на исход заболевания у тяжелобольных пациентов с COVID-19 [22].

Чтобы лучше понимать механизмы возникновения ОПН вследствие COVID-19, необходимо проведение дальнейших исследований для получения адекватной доказательной базы в пользу применения тех или иных обсуждаемых здесь клинических подходов и для разработки новых подходов к мониторингу и лечению. Содействие развитию международной культуры совместных и междисциплинарных исследований будет иметь решающее значение для систематического тестирования методов терапии в клинических испытаниях и быстрого выявления пациентов с COVID-19, которые подвержены риску ОПН и у которых применение существующих и новых терапевтических подходов может оказать положительное действие.

Основные положения

- У пациентов с COVID-19 часто поражаются почки; при поступлении в стационар у них может отмечаться протеинурия, а на поздних стадиях заболевания у критически тяжелых пациентов часто развивается ОПН, которая рассматривается как маркер полиорганной недостаточности и тяжести заболевания.
- Дегидратация при поступлении может служить пусковым механизмом для ОПН, поскольку пациенты с COVID-19 обычно поступают с лихорадкой и им редко проводится агрессивная инфузионная терапия на догоспитальном этапе; защитная вентиляция легких снижает риск возникновения нового или ухудшения имеющегося ОПН, ограничивая вызванные ИВЛ гемодинамические эффекты и нагрузку на почки, сопряженную с цитокиновым штормом.
- В отсутствие специфического лечения COVID-19 терапия в основном носит поддерживающий характер; мы рекомендуем внедрение принципов по поддерживающей терапии в рамках Клинических практических рекомендаций по острому почечному повреждению (KDIGO), использование продленной ЗПТ с учетом особенностей, свойственных пациентам с COVID-19, а также возможное использование методов по удалению цитокинов из организма, в идеале в условиях клинического исследования, у пациентов с ранними признаками гипервоспалительной реакции и синдромом высвобождения цитокинов.
- Мы рекомендуем проведение коррекции водного баланса и экстракорпоральной методики ультрафильтрации

на основании оценки эффективности инфузионной терапии и ее переносимости, принимая во внимание настройки ИВЛ и маневры рекрутмента.

- При продленной ЗПТ мы рекомендуем канюлирование правой яремной вены и регионарную цитратную антикоагуляцию как предпочтительный антикоагулянтный метод для ЗПТ, так как при тяжелом течении вследствие COVID-19 может возникать гиперкоагуляционный синдром; следует избегать проведения коммутации ЗПТ в линию контура экстракорпоральной мембранной оксигенации, чтобы минимизировать в нем образование тромбов.

- Для тщательного тестирования рисков и оценки преимуществ вмешательств при ОПН у пациентов с COVID-19 необходимо проведение международных совместных и междисциплинарных исследований.

Приоритетные направления исследований для улучшения терапии ОПН у пациентов с COVID-19

- Необходимы исследования для определения значения новых биомаркеров повреждения канальцев в прогнозировании и лечении ОПН у пациентов с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19); исследования также должны быть сосредоточены на их потенциале для выработки руководящих принципов по оптимальным стратегиям инфузионной терапии (поддержание водного баланса), стратегиям вентиляции легких и маневра рекрутмента у пациентов с COVID-19.
- Клинические испытания должны исследовать применение ЗПТ и последующего применения экстракорпоральных методик заместительной терапии на раннем этапе как средств обеспечения адекватной поддержки функции органов и предотвращения прогрессирования COVID-19.
- Необходимы исследования для выяснения роли гемадсорбции и других экстракорпоральных методик для удаления цитокинов из организма в сценариях цитокинового шторма у пациентов с COVID-19.
- Исследования должны быть направлены на выяснение безопасности и целесообразности низкопоточной экстракорпоральной методики удаления углекислого газа с использованием установок ЗПТ у гиперкапнических пациентов с COVID-19, ОРДС и ОПН.
- Исследования должны установить долю пациентов с присоединившимся бактериальным сепсисом и роль последующего применения экстракорпоральных методик поддержки жизнеобеспечения (удаление из организма эндотоксина, цитокинов, иммуномодуляция, экстракорпоральная заместительная терапия) в их лечении.

Стратегия поиска и критерии отбора научных статей

Поиск оригинальных научных статей, обзоров, редакционных статей и комментариев, опубликованных в период с 1 января по 2 мая 2020 года, проводился в PubMed с использованием следующих терминов: «renal» или «kidney» и/или «coronavirus disease 2019» или «severe acute respiratory syndrome coronavirus 2». Были отобраны рукописи только на английском языке. Были также рассмотрены соответствующие руководящие принципы по ведению пациентов с подозрением на COVID-19, опубликованные ВОЗ.

Литература

1. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62.
2. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97: 829-38.
3. Acute kidney injury in COVID-19 patients. ESICMtv Webinar. Posted April 17, 2020. <https://www.esicm.org/blog/?p=2789> (accessed April 29, 2020).
4. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; published online April 22. DOI:10.1001/jama.2020.6775.
5. Pei G., Zhang Z., Peng J. et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol* 2020; published online April 28. DOI: 10.1681/ASN.2020030276.
6. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. Acute kidney injury. *Lancet* 2019; 394: 1949-64.
7. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417-18.
8. Su H., Yang M., Wan C. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; published online April 9. DOI:10.1016/j.kint.2020.04.003.
9. Larsen C.P., Bourne T.D., Wilson J.D., Saqqa O., Sharshir M.A. Collapsing glomerulopathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int Rep* 2020; published online April 9. DOI:10.1016/j.ekir.2020.04.002.
10. Ronco C., Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* 2020; published online April 9. DOI:10.1038/s41581-020-0284-7.
11. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: e38.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 1-138.
13. Joannidis M., Forni L.G., Klein S.J. et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med* 2020; 46: 654-72.
14. Matthay M.A., Aldrich J.M., Gotts J.E. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 433-34.
15. Husain-Syed F., Ricci Z., Brodie D. et al. Extracorporeal organ support (ECOS) in critical illness and acute kidney injury: from native to artificial organ crosstalk. *Intensive Care Med* 2018; 44: 1447-59.
16. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020; published online April 6. DOI:10.1001/jama.2020.5394.
17. Joannidis M., Kountchev J., Rauchenzauner M. et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1571-79.
18. Honore P.M., Hoste E., Molnar Z. et al. Cytokine removal in human septic shock: where are we and where are we going? *Ann Intensive Care* 2019; 9: 56.
19. Fanelli V., Cantaluppi V., Alessandri F. et al. Extracorporeal CO2 removal may improve renal function of patients with acute respiratory distress syndrome and acute kidney injury: an openlabel, interventional clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 687-90.
20. Klein D.J., Foster D., Walker P.M., Bagshaw S.M., Mekonnen H., Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med* 2018; 44: 2205-12.
21. De Rosa S., Samoni S., Ronco C. Sequential extracorporeal therapy collaborative device and timely support for endotoxic, septic, and cardiac shock: a case report. *Blood Purif* 2019; published online Dec 19. DOI:10.1159/000505146.
22. Ronco C., Navalesi P., Vincent J.L. Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 240-41.

И.Ю. Головач, д. мед. н., профессор, руководитель Центра ревматологии, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев;
Е.Д. Егудина, д. мед. н., профессор, доцент кафедры внутренней медицины № 3, ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины»

Недавние перспективные разработки биологической фармакотерапии пациентов с системной красной волчанкой — многообещающее будущее*

Использование биологической терапии в лечении пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), по меньшей мере за десять последних лет, отстает от широкого применения этих препаратов при ревматоидном артрите, псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите [4]. Необходимость в более успешной биологической или другой инновационной терапии СКВ крайне важна, поскольку совершенно понятно, что мы достигли предела в том, что может и могло быть достигнуто с помощью обычной иммуносупрессии [1, 27]. Хотя 5-летняя выживаемость пациентов с СКВ улучшилась с 50% в 1950-х годах до более чем 90% в настоящее время, все еще существует потребность в улучшении долгосрочной выживаемости таких пациентов [62]. При этом значительная распространенность, заболеваемость и тяжесть течения остаются неудовлетворительными для СКВ, которая часто развивается у пациентов в возрасте до 30 лет.

В настоящее время лечение направлено на супрессию иммунной системы, контроль активности волчанки, предотвращение повреждения органов-мишеней, повышение выживаемости пациентов и улучшение качества их жизни [3]. Существует не много вариантов борьбы с болезнью для пациентов, которые не реагируют на доступные и одобренные в настоящее время методы лечения или у которых развиваются побочные эффекты, связанные с этими методами лечения. Некоторая положительная динамика в курации пациентов с СКВ появилась с момента одобрения Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) белимумаба и широкого использования ритуксимаба (несмотря на два клинических исследования, которые не достигли конечных показателей) [5]. Ни одно из этих лекарств не стало панацеей для лечения СКВ, хотя в настоящее время предпринимаются попытки объединить эти два лекарственных препарата. В данном обзоре мы сосредоточились на новых, инновационных и модифицированных подходах, которые, как считаем, дают надежду на улучшение клинических исходов у больных СКВ.

Определение

СКВ представляет собой гетерогенное аутоиммунное заболевание с характерными клиническими проявлениями и лабораторными данными поражения органов-мишеней, которые значительно различаются среди пациентов и обуславливают тяжесть течения заболевания [32, 59]. Поражения могут затрагивать различные органы и системы, включая прежде всего кожу, почки, суставы, легкие, сердечно-сосудистую и центральную нервную систему [32, 59]. Заболевание характеризуется продукцией аутоантител против ядерных антигенов (ANA), что является следствием нарушения регуляции иммунной системы [32].

Патогенез

Патогенез СКВ включает генетические и эпигенетические факторы, триггеры окружающей среды и иммунологические нарушения. Эти отклонения охватывают патологическое развитие дендритных клеток, дефектную функцию и апоптоз регуляторных Т- и В-клеток, потерю ими толерантности и нарушения путей передачи сигналов [6]. На рисунке показана связь между этими патогенетическими факторами и точками приложения действия соответствующих терапевтических агентов.

Доступные в настоящее время методы лечения

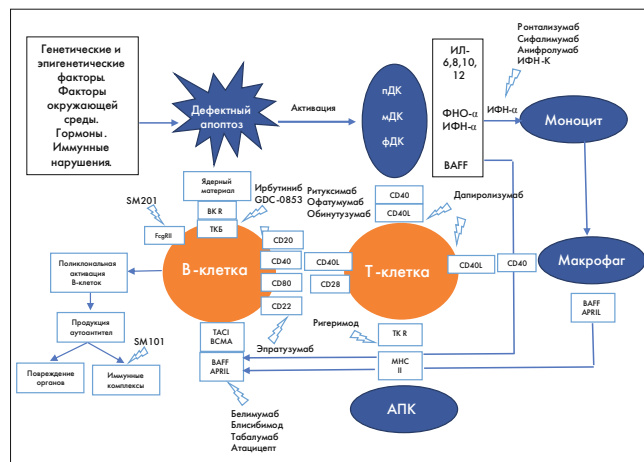
Вовлечение органов и связанная с ним активность заболевания диктуют необходимость управления СКВ. Для лечения СКВ от легкой до умеренной степени тяжести, согласно современным клиническим рекомендациям, препаратами выбора являются противомаларийные препараты, глюкокортикоиды (ГК), нестероидные

противовоспалительные препараты (например, для лечения артрита и серозита) и часто — иммуносупрессивная терапия для лечения персистирующей активности заболевания и уменьшения использования ГК [92].

У пациентов с тяжелой СКВ иммуносупрессивная и ГК-терапия начинаются одновременно, например для лечения волчаночного нефрита [2]. У пациентов с волчаночным нефритом III и IV классов в качестве терапии выбора рекомендуют использовать такие агенты индукционной терапии, как ГК, циклофосфамид и мофетила микофенолат (ММФ) [2, 9]. Для поддерживающей терапии — ГК, азатиоприн и ММФ [3]. Дополнительные агенты, предлагаемые для лечения пациентов с СКВ, включают витамин D, добавки кальция и антирезорбтивные средства для профилактики вторичного остеопороза, антигипертензивные средства и статины [16, 19]. Понимание необходимости совершенствования фармакотерапии СКВ и расшифровка фундаментальных механизмов иммунопатогенеза этого заболевания стимулировали разработку и проведение широкомасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) различных лекарственных средств, в первую очередь генно-инженерных биологических препаратов, подавляющих развитие иммуновоспалительного процесса.

Блокада и модуляция функции В-клеток

Согласно современным представлениям, именно В-клетки играют центральную роль в иммунопатогенезе СКВ: отмечается неполноценность центральной и периферической В-клеточной толерантности к аутоантигенам [95]. Этот дефект приводит к клональной экспансии аутореактивных В-лимфоцитов, которая начинается еще на доклинической стадии СКВ [11]. Одной из причин клональной экспансии является уменьшение удаления аутореактивных незрелых В-клеток через контрольные точки на их ранних стадиях развития [95]. Кроме того, дефекты выключения зародышевого центра приводят к дифференциации аутореактивных В-лимфоцитов в клетки патогенной памяти и плазматические клетки [20]. Таким образом, нарушение функции В-клеток приводит не только к гиперпродукции аутоантител, являющихся важнейшим серологическим маркером заболевания, но и затрагивает серьезные механизмы активации



Гипотетический патогенез СКВ (адаптировано нами с [92])

Дефектный апоптоз приводит к образованию неочищенного ядерного материала, активации дендритных клеток (ДК) и стимуляции В-клеточного рецептора (ВКР). ДК продуцируют ряд цитокинов, приводящих к активации В-клеток (BAFF и APRIL), а также к дифференциации моноцитов в макрофаги, которые впоследствии представляют аутоантигены Т- и В-клеткам, а также продуцируют многочисленные цитокины. Для активации В-клеток необходим ко-стимулирующий сигнал между Т-клеточным рецептором (ТКР) и главным комплексом гистосовместимости (МНС) в антиген-презентирующей клетке (АПК), связывание CD40:CD40L с макрофагами и ДК. Активация, дифференцировка и пролиферация В-клеток приводит к продукции аутоантител. Формирование иммунных комплексов и депозиция в тканях приводят к повреждению органов. Примечания: pDC — плазмодендритные клетки; mDC — миелоидные дендритные клетки; fDC — фолликулярные дендритные клетки; ТКБ — тирозинкиназа Брутона; BAFF — фактор активации В-клеток; APRIL — лиганд, вызывающий пролиферацию; TAC1 — трансмембранный активатор и модулятор кальция, VISTA — антиген созревания В-лимфоцитов; ИЛ — интерлейкин; ФНО — фактор некроза опухоли; ИФН — интерферон.



И.Ю. Головач



Е.Д. Егудина

Т-клеток, синтеза цитокинов, модуляции активности дендритных клеток и др.

Разработанные в настоящее время препараты с анти-В-клеточной активностью не обладают достаточной селективностью и могут потенциально влиять на функциональную активность и количество всех популяций В-клеток. Они условно подразделяются на препараты, оказывающие непосредственное влияние на В-клетки, и препараты, модулирующие синтез факторов, которые регулируют активность В-клеток.

Деплеция CD20 В-клеток Ритуксимаб

CD20 — специфический В-клеточный антиген, экспрессирующийся на пре-В-клетках и зрелых В-клетках. Блокирование В-клеток ритуксимабом, химерным моноклональным антителом (MAT), обладающим специфичностью к CD20-антигену, является патогенетически обоснованным подходом при СКВ. Ритуксимаб — вариант лечения для пациентов с волчаночным нефритом, которые не ответили на терапию первой линии согласно рекомендациям ACR и EULAR [16, 43]. Он вызывает деплецию В-клеток, которая продолжается 6-12 мес после лечения.

Отсутствие экспрессии CD20 на ранних пре-В-клетках создает условия для регенерации В-клеток в костном мозге, а отсутствие CD20 на зрелых плазматических клетках уменьшает риск снижения концентрации нормальных иммуноглобулинов, которые синтезируются длительно живущими плазматическими клетками. При этом многие патогенные аутоантитела, концентрация которых коррелирует с активностью СКВ, синтезируются короткоживущими плазматическими клетками, «чувствительными» к действию ритуксимаба [7].

Ритуксимаб был оценен во II/III фазе испытания EXPLORER у пациентов с умеренной и тяжелой экстра-ренальной СКВ и в III фазе исследования LUNAR у пациентов с волчаночным нефритом III/IV классов [67, 80]. В исследовании EXPLORER не наблюдалось различий между группами в первичной конечной точке лечения (снижение общего счета BILAG) [67]. В исследовании LUNAR также не было существенной разницы между группами (основная конечная точка — улучшение почечных показателей) [80]. Однако при ретроспективном анализе исследования EXPLORER использование ритуксимаба снижало риск последующего тяжелого обострения СКВ (OR=0,61; p=0,052) и среднегодовую частоту обострений заболевания (0,86 против 1,41; p=0,038) по отношению к плацебо [68]. В настоящее время ритуксимаб

* ЗУ, «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», № 4 (117), 2019.

оценивается в комбинации с ММФ в фазе III испытания RITUXILUP в качестве ГК-сберегающего агента для больных с волчаночным нефритом [24].

В пилотном исследовании 50 пациентов с волчаночным нефритом 90% пациентов достигли полного или частичного ответа в среднем в течение 37 нед при лечении двумя дозами ритуксимаба (1 г) и метилпреднизолона (500 мг) в 1-й и 15-й дни с последующим поддерживающим лечением ММФ [26]. Более того, существуют данные о том, что монотерапия ритуксимабом не уступает по эффективности комбинированной терапии с циклофосфамидом [57], а также о возможности успешного применения ритуксимаба в относительно низких дозах [23]. По данным систематического обзора 27 открытых исследований (n=456), на фоне лечения ритуксимабом отмечено 69% снижение общего счета BILAG и 59% снижение индекса SLEDAI [72]. Среди пациентов с волчаночным нефритом у 27% зафиксировано развитие полного почечного ответа на терапию и у 39% — частичного [72].

Поскольку на фоне лечения ритуксимабом наблюдается развитие аллергических/иммунологических реакций у 10% пациентов с СКВ, были разработаны полностью гуманизированные МАТ анти-CD20, включая офатумумаб и обинутузумаб.

Офатумумаб

Офатумумаб представляет собой МАТ IgG₁ анти-CD20, одобренное для лечения лимфом [87]. Опыт его использования при СКВ ограничен небольшим количеством случаев. Описаны единичные клинические случаи: у пациента с аллергической реакцией на введение ритуксимаба, назначенного по поводу обострения СКВ (при этом наблюдался хороший ответ на ритуксимаб), были использованы три инфузии офатумумаба, на фоне чего был получен отличный клинический эффект — снижение SLEDAI с 15 до 2, снижение уровней антител к dsDNA более чем на 90% и нормализация уровня С3 [87].

У пациента с СКВ и аутоиммунной гемолитической анемией, резистентной к ритуксимабу, истощение В-клеток также было достигнуто при помощи лечения офатумумабом с ремиссией аутоиммунной гемолитической анемии и снижением активности болезни по шкале SLEDAI до 0 баллов [52]. У 4 пациентов с люпус-нефритом отмечено снижение протеинурии и уровней анти-dsDNA после применения офатумумаба [42]. Однако официальные клинические испытания этого препарата при СКВ еще не закончены и их результаты ожидаются.

Обинутузумаб

Обинутузумаб — рекомбинантное гуманизированное МАТ анти-CD20, полученное с помощью гликоинжиниринга, также первоначально использовалось для лечения неходжкинской лимфомы [78]. Исследование *in vitro*, сравнивавшее ритуксимаб с обинутузумабом при СКВ, продемонстрировало, что последний вызывает более мощное и эффективное истощение В-лимфоцитов [78]. В настоящее время иницируется 52-недельное исследование фазы II, в котором изучаются безопасность и эффективность обинутузумаба при люпус-нефрите (NCT02550652). Его первичным и основным результатом ожидается достаточный почечный ответ.

Деплеция CD19 В-клеток

Другой подход к анти-В-клеточной терапии связан с применением МАТ к CD19 В-клеток. Распределение CD19 на В-клетках подобно CD20, а МАТ к CD19 элиминируют зрелые В-клетки. Разработано два типа МАТ к CD19 — MEDI-551 и MDX-1342 [45], однако их исследование при СКВ до сих пор не проводилось.

Модуляция активности CD22 В-клеток

CD22 — В-клеточный специфический трансмембранный сиалогликопротеин, экспрессирующий на мембране зрелых наивных и «переходных» В-клеток, но отсутствующий на мембране В-клеток памяти и плазматических клеток [5]. CD22 представляет собой лектин-подобный рецептор адгезии, играющий важную роль в регуляции функции В-клеток [8]. Он является компонентом В-клеточного активаторного комплекса CD19—CD21—CD22, функция которого заключается в модуляции силы связывания В-клеточного рецептора и антигена.

Эпратузумаб

Эпратузумаб — гуманизированные МАТ, которые влияют на регуляторный механизм активации В-клеток,

зависящий от экспрессии CD22 [21]. Установлено, что эпратузумаб может вызывать умеренную деплецию В-клеток (особенно наивных и «переходных») посредством индукции антителозависимой клеточной цитотоксичности, однако, в отличие от ритуксимаба, не индуцирует комплемент-зависимую клеточную цитотоксичность и апоптоз В-клеток [91]. На фоне лечения эпратузумабом уровень В-клеток в периферической крови снижается на 30%, при этом концентрация иммуноглобулинов не изменяется [91]. Недавно было продемонстрировано, что у пациентов с СКВ на фоне лечения эпратузумабом развивается снижение пролиферации В-клеток и уровня киназ [82].

По данным исследования EMBLEM (12-недельное многоцентровое РПКИ фазы IIb), лечение эпратузумабом в дозе 600 мг было более эффективным, чем плацебо, по всем исследованным параметрам (включая индекс BILAG-2004), но статистически недостоверным; при этом отмечена хорошая переносимость лечения [93]. В настоящее время проводятся два РПКИ фазы III — EMBODY1 и EMBODY2, в которые планируется включить 780 пациентов с умеренно-тяжелой и тяжелой СКВ. Цель этих исследований — оценить эффективность, переносимость и иммуногенность препарата эпратузумаба. Планируется также открытая фаза этих исследований (EMBODY4), в которую будет включено 1400 пациентов.

Блокирование BAFF/BLyS и APRIL

В-лимфоцитарный стимулятор (B-lymphocyte stimulator — BLyS), известный также как В-клеточный активирующий фактор (B-cell activating factor — BAFF) и лиганд суперсемейства фактора некроза опухоли (ФНО)-13β, является важнейшим компонентом цитокиновой регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток. BLyS и APRIL в процессе иммунного ответа синтезируются различными клетками (моноцитами, макрофагами, дендритными клетками и др.). На мембране В-клеток экспрессируются три типа рецепторов для BLyS и APRIL: BLyS-рецептор-3 (BR3); трансмембранный активатор, кальциевый модулятор и циклофилиновый лиганд-интерактор (Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor — TACI); В-клеточный антиген созревания (B-cell maturation antigen — BCM). При этом BLyS сильнее взаимодействует с BR3, чем с другими рецепторами, а APRIL — только с TACI и BCMA [59]. Сигнализация, индуцированная взаимодействием BLyS—BR3, регулирует гомеостаз преиммунных В-клеток, приводя к увеличению «выживаемости» аутоантителопродуцирующих В-клеток за счет предотвращения их селекции и апоптоза [59].

Сверхэкспрессия BAFF-MAT, специфичного к В-клеточному активирующему фактору, приводит к появлению СКВ-подобных симптомов на моделях трансгенных мышей, включая продукцию анти-ДНК-аутоантител [60]. Концентрации BAFF значительно повышены у пациентов с СКВ и коррелируют с активностью волчанки [77].

Белимумаб

Белимумаб — полностью человеческое рекомбинантное МАТ (IgG1β), которое предотвращает взаимодействие BLyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител [3, 7, 17]. Кроме того, блокада BLyS может приводить к снижению выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировки В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки и синтеза провоспалительных цитокинов — интерлейкина-21 (ИЛ-21), ИЛ-17 и др., которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ [17].

Одобрение белимумаба для лечения СКВ было основано на двух исследованиях фазы III: BLISS-52 и BLISS-76, которые продемонстрировали безопасность и эффективность терапии у пациентов с активной СКВ без волчаночного нефрита или люпуса центральной нервной системы [34, 38, 73]. В исследованиях был отмечен более выраженный ответ по шкале SLE Responder Index (SRI) на фоне лечения белимумабом по сравнению с плацебо через 52 нед [34, 38, 73]. В настоящее время белимумаб одобрен для лечения взрослых пациентов с аутоантитело-позитивной СКВ, у которых заболевание остается активным несмотря на получение стандартной терапии [15].

Обсервационные когортные исследования, проведенные в США, Канаде и Европе с участием пациентов с СКВ, получающих белимумаб совместно со стандартной терапией, продемонстрировали уменьшение активности заболевания и улучшение лабораторных показателей, а также сокращение использования ГК в течение 24 мес [25, 81, 90]. Не так давно была продемонстрирована эффективность подкожной формы белимумаба при СКВ умеренной и тяжелой степени тяжести [85].

Блисибимод

Наряду с белимумабом разработано еще несколько препаратов, блокирующих активность BAFF или BAFF и APRIL. Блисибимод — рекомбинантный белок, состоящий из Fc-фрагмента IgG и синтетического пептида, который с высокой аффинностью связывается с мембранной и растворимой формами BAFF. Он исследуется в рамках РПКИ II фазы II (PEARL-SC) у пациентов с активной СКВ, а также III фазы III — CHABLIS-SC1 и CHABLIS-SC2 [35]. Предварительные результаты исследования II фазы, в которое вошли 547 пациентов с СКВ, свидетельствуют о его определенной эффективности в отношении снижения активности СКВ [35, 36].

Целевые ингибиторы В-клеточного активирующего фактора (BAFF) были оценены в исследованиях III фазы у более чем 4000 пациентов с СКВ. Последующий анализ этих исследований выявил лучший терапевтический эффект у пациентов с более высокой активностью заболевания, высокими дозами ГК, более высокими концентрациями анти-dsDNA и низким уровнем комплемента С3 или С4 [70]. Первичная конечная точка SRI-6 не была достигнута. Был отмечен статистически значимый стероид-сохраняющий эффект: значительно больше субъектов, получавших блисибимод, достигли минимально низких доз ГК [70]. У субъектов с исходным соотношением белок/креатинин в моче (БКМ) ≥56,5 мг/моль и получавших блисибимод было достигнуто >50% снижение БКМ и/или БКМ <56,5 мг/ммоль [70].

Отмечалось уменьшение уровней аутоантител, характерных для СКВ и В-клеток, а также увеличение количества комплемента С3 и С4 при приеме блисибимода [70]. Отмечалась также хорошая переносимость препарата; наиболее распространенными побочными эффектами были инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, эритема или другая реакция в месте инъекции и диарея [70]. И хотя конечная точка SRI-6 не была достигнута, применение блисибимода ассоциировалось со значительным снижением дозы ГК, снижением протеинурии и концентрации биомаркеров — аутоантител.

Табалумаб

Табалумаб — человеческое МАТ (IgG₄) к мембранной и растворимой формам BAFF, отличительной особенностью которого является возможность подкожного введения. Эффективность и безопасность подкожного введения табалумаба у пациентов с СКВ оценивались в III фазе 52-недельного многоцентрового двойного слепого РПКИ ILLUMINATE-1 [48]. Одинаковые пропорции пациентов в каждой группе достигли ответа SRI-5 на 52-й неделе. Вторичные конечные точки не были достигнуты (достижение SRI-5). Было выявлено значительное снижение уровней антител анти-dsDNA, увеличение содержания С3 и С4 и снижение общего количества В-клеток и иммуноглобулинов в группе приема табалумаба [48]. Не наблюдалось различий между группами лечения в процентах случаев смерти и серьезных нежелательных явлений.

Атацицепт

Атацицепт представляет собой гибридный белок, состоящий из рецептора TACI с модифицированной Fc-частью иммуноглобулина человека, который связывает BAFF и APRIL [47]. В исследовании II/III фазы пациентов с СКВ средней и тяжелой степени не наблюдалось различий в частоте обострений (первичная конечная точка) или времени до первого обострения (вторичная конечная точка) между группами лечения и плацебо [47]. В последующем ретроспективном анализе этого исследования было обнаружено большее снижение количества обострений у пациентов с исходными концентрациями BAFF и APRIL ≥1,6 и ≥2,2 нг/мл соответственно по сравнению с их меньшими исходными концентрациями [40]. Недавние результаты, полученные в ходе 24-недельного

Продолжение на стр. 28.

И.Ю. Головач, д. мед. н., профессор, руководитель Центра ревматологии, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев;
Е.Д. Егудина, д. мед. н., профессор, доцент кафедры внутренней медицины № 3, ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины»

Недавние перспективные разработки биологической фармакотерапии пациентов с системной красной волчанкой — многообещающее будущее

Продолжение. Начало на стр. 26.

исследования фазы IIb, продемонстрировали, что первичная конечная точка (статистически значимое улучшение SRI-4) при лечении атацептом по сравнению с плацебо не была достигнута [65]. Тем не менее у пациентов с высокой активностью заболевания действительно наблюдалось значительное улучшение по сравнению с плацебо по шкале SRI (более 6 баллов) и уменьшение количества обострений [65].

Внутриклеточная сигнальная блокада В-клеток — тирозинкиназа Брутона

Тирозинкиназа Брутона (ТКБ) является компонентом сигнальных путей, начинающихся с В-клеточного рецептора, участвующая в регуляции пролиферации клеток и их выживании. Ее блокада приводит к апоптозу В-клеток. Сверхэкспрессия В-клетками ТКБ у мышей приводила к выработке антител против dsDNA и поражению органов-мишеней СКВ [46]. Ингибирование ТКБ является перспективным и инновационным направлением терапии СКВ, многие ингибиторы ТКБ находятся в разработке, в том числе ибрутиниб и GDC-0853.

Ибрутиниб

Ибрутиниб является селективным и необратимо действующим ингибитором тирозинкиназы: связываясь с ТКБ, он вызывает апоптоз В-клеток. Доклинические испытания ибрутиниба продемонстрировали снижение уровня аутоантител (к нуклеосомам, гистонам, односпиральной ДНК, но не к двухспиральной) и уменьшение тяжести люпус-нефрита [46]. Тем не менее в настоящее время не проводится никаких клинических испытаний ингибитора ТКБ GDC-0853 при СКВ. Фаза II испытания (NCT02908100) при СКВ продолжается, чтобы оценить его безопасность и эффективность у пациентов с умеренной и тяжелой активной формой заболевания.

Блокада ко-стимуляции, активации и дифференцировки Т-клеток

Хотя «патогенные» аутоантитела при СКВ синтезируются В-клетками, нарушение функции Т-лимфоцитов также имеет важное значение в иммунопатогенезе СКВ. Иммуностимуляция В-клеток следует за взаимодействием с Т-клетками и АПК посредством ко-стимулирующих сигналов, особенно CD40-лиганда-40, CD28, цитотоксического антигена 4 Т-лимфоцитов и CD80/CD86 [59]. Аутореактивные В-лимфоциты активируются при помощи Т-клеток-зависимого ответа за счет Т-фолликулярных клеток-хелперов (Tfh) [86]. Концентрации клеток с фенотипом Tfh были значительно повышены у пациентов с СКВ [94, 96]. Кроме того, на мышинной модели было обнаружено, что дисрегуляция Tfh-клеток ассоциируется с развитием СКВ [59]. Пациенты с СКВ имеют высокую концентрацию аутореактивных Т-клеток [32], а именно CD⁴⁺-Т-хелперов, CD³⁺CD⁴CD⁸⁻-Т-лимфоцитов, тем самым провоцируя производство аутоантител [32].

CD⁴⁺-Т-клетки имеют фундаментальное значение в регуляции антиген-специфического иммунного ответа. Для оптимальной активации наивных CD⁴⁺-Т-клеток необходимо два сигнала, один из которых опосредуется Т-клеточным рецептором (TKR), другой — ко-стимуляторными сигналами [41]. Первый сигнал активации CD⁴⁺-Т-лимфоцитов обеспечивается TKR, распознающий пептидным антигеном, представленным на поверхности АПК в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса, которые у человека обозначаются как белки HLA (Human Leukocyte Antigens) II класса (-D, -DR, -DP, -DQ) [32]. Для достижения полной активации наивных CD⁴⁺-Т-клеток требуется второй сигнал, который реализуется за счет взаимодействия между ко-стимуляторными лигандами, экспрессируемыми на АПК, и соответствующими рецепторами на поверхности Т-лимфоцитов [32].

Ко-стимулирующий сигнал повышает активацию, пролиферацию и выживаемость Т-клеток, а также увеличивает продукцию ими цитокинов. Существует несколько путей ко-стимуляции и ко-ингибирования,

обеспечивающих передачу регуляторных сигналов, усиливающих или подавляющих активацию Т-клеток [86]. Ключевой путь ко-стимуляции CD28-CD80/86 заключается в связывании рецептора CD28, конститутивно экспрессирующегося на мембране наивных CD⁴⁺-и CD⁸⁺-Т-лимфоцитов, с ко-стимуляторными молекулами B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) на активированных АПК [41].

Также обнаружено увеличение числа Т-хелперов, экспрессирующих большие концентрации провоспалительных цитокинов — ИЛ-17 (клетки Th17) у пациентов с СКВ. Высокие концентрации ИЛ-17 связаны с развитием волчаночного нефрита в нескольких экспериментальных моделях мышей [86]. Наконец, у пациентов с СКВ была отмечена недостаточная регуляторная функция Т-клеток (Treg), играющих важную роль в модуляции активности Т-клеток и регуляции иммунной системы [86].

Абатацепт Абатацепт представляет собой димерный рекомбинантный растворимый белок человека, содержащий экстрацеллюлярный домен антигена-4-цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), связанного с модифицированным Fc-фрагментом IgG1, модулирующий ключевой ко-стимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих кластер дифференцировки 28 (CD28) [35]. При связывании с CD80/86 на АПК абатацепт блокирует взаимодействие CD80/86 с CD28 на Т-клетках и, таким образом, селективно модулирует сигнал CD28-CD80/86, не затрагивая другие пути ко-стимуляции Т-лимфоцитов, играющие важную роль в обеспечении протективного иммунного ответа.

На сегодняшний день проведено два РПКИ, в которых изучалась эффективность абатацепта при СКВ [33, 66]. По данным РПКИ фазы IIb (n=175), в целом в группах абатацепта не отмечалось более выраженной динамики показателей активности СКВ по сравнению с плацебо [33]. Однако при более детальном анализе полученных данных оказалось, что в группе пациентов, получавших абатацепт, отмечено достоверное улучшение некоторых симптомов СКВ, в первую очередь полиартрита, хотя оно ассоциировалось с нарастанием частоты инфекционных осложнений. Сходные данные об отсутствии достоверных различий в отношении эффективности между абатацептом и плацебо были получены в другом РПКИ (II/III фаза) у пациентов с волчаночным нефритом (n=298), которые получали базовую терапию ММФ и ГК [35]. Тем не менее снижение выраженности протеинурии в группе абатацепта было более выражено, чем в группе плацебо. Кроме того, применение абатацепта позитивно отразилось на концентрациях анти-dsDNA, комплемента С3 и С4 по сравнению с плацебо [35]. Это послужило основанием для проведения РПКИ III фазы (ACCESS), в которое планируется включить пациентов с волчаночным нефритом, получающих базовую терапию абатацептом и низкими дозами циклофосфамида (режим Euro-lupus), а затем поддерживающую терапию азатиоприном. Ранее было показано, что комбинированная терапия абатацептом и циклофосфамидом чрезвычайно эффективна при волчаночноподобном заболевании у мышей [29].

Воклоспорин

Воклоспорин является ингибитором кальциневрина — белка, активирующего Т-клетки [13]. В фазе IIb исследования AURA-LV пациентов с люпус-нефритом воклоспорин назначался 2 раза в день в течение 48 нед в двух схемах дозирования (23,7 и 39,5 мг) [13]. В качестве первичной конечной точки исследования была выбрана полная ремиссия на 24-й неделе лечения, вторичной конечной точки — полная ремиссия на 48-й неделе терапии. Полная ремиссия определялась по показателю суточной протеинурии <0,5 г, нормальной функции почек (определялась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или снижению СКФ <20% от начального уровня). На 24-й неделе отмечено, что достоверно большее число пациентов, получавших низкую дозу воклоспорина, достигло полной ремиссии по сравнению с контрольной группой (32,6% против 19,3%; p=0,045).

В группе с высокой дозой препарата полная ремиссия отмечалась у 27,3% пациентов. Частичная ремиссия была достигнута у 70% лиц, получавших низкую дозу воклоспорина, и у 66% — высокую; в контрольной группе этот показатель составил 49%. Частота нежелательных явлений при приеме воклоспорина была сопоставимой с частотой при использовании других иммунодепрессантов. В скором времени планируется начало III фазы исследования AURA-LV, оценивающего эффективность и безопасность воклоспорина у пациентов с активным волчаночным нефритом [83].

Ригеримод (люпузор)

Ригеримод представляет собой 21-мерный линейный пептид, полученный из ядерного рибонуклеопротеида U1-70K, механизм действия которого, по-видимому, обусловлен шаперон-опосредованной аутофагией [61]. Уменьшая стабильность молекул главного комплекса гистосовместимости, которые презентуют антигены Т-клеткам, ригеримод блокирует презентацию антигена аутореактивным Т-клеткам, что, в свою очередь, блокирует созревание В-клеток.

Фаза II исследования включала 20 пациентов с умеренно активной СКВ, которые получали подкожные инъекции ригеримода. О значительном улучшении, согласно шкале активности SLEDAI, сообщалось при дозе ригеримода 200 мг [71]. Фаза IIb исследования показала значительное снижение активности болезни [71]. В другом РПКИ 149 пациентов были рандомизированы для получения ригеримода или плацебо каждые 2 или 4 нед. Пациенты с SLEDAI-2K56, получавшие ригеримод по 200 мг каждые 4 нед, достигли статистически более высокого показателя ответа СКВ (SRI)-4 на 12-й неделе (67,6% против 41,5%, p<0,025) и на 24-й неделе (84,2% против 45,8%, p<0,025) [98]. В настоящее время проводится исследование III фазы, основным результатом которого является снижение уровня SLEDAI-2K54 (NCT02504645).

MAT анти-CD40L

Как уже отмечалось, важную роль в активации Т-клеток играет взаимодействие CD40-лиганда (CD152) и CD40, которое может иметь особое значение при СКВ. Установлено, что на мембране CD⁴⁺-и CD⁸⁺-лимфоцитов, полученных от пациентов с СКВ, наблюдается гиперэкспрессия CD40-лиганда [31]. Однако данные, касающиеся эффективности MAT к CD40 при СКВ, противоречивы. Лиганд CD40 (CD40L) представляет собой белок, экспрессируемый на активированных Т-клетках, и член семейства ФНО. Его связывание с CD40 на АПК и В-клетках индуцирует ко-стимуляцию и способствует созреванию последних. MAT анти-CD40L блокируют ко-стимуляцию в экспериментальных моделях [32].

Фаза II исследования у 28 пациентов с пролиферативным люпус-нефритом показала значительное снижение уровня циркулирующих антител к dsDNA, уменьшение протеинурии и повышение уровня С3 на фоне лечения BG9588 (анти-CD40L антитела), но были ассоциированы с тромбозомболическими событиями [18]. Исследование II фазы другого MAT анти-CD40L не имело серьезных побочных эффектов, однако его эффективность не была доказана [50]. Тромбозомболические явления, очевидно, были вызваны функциональной Fc-областью анти-CD40L, которая запускает агрегацию тромбоцитов при взаимодействии с их рецептором FcγRIIA.

Дапирилизумаб

В дапирилизумабе Fc-фрагмент был заменен на высокомолекулярный полиэтиленгликоль без потери эффективности [89]. Тридцатидвухнедельное исследование фазы Ib продемонстрировало безопасность и хорошую переносимость внутривенного введения дапирилизумаба у пациентов с СКВ [22]. Клинический ответ был очевиден как при помощи SRI-шкалы, так и при BILAG комбинированной оценке волчанки — BICLA [22]. В данное время осуществляется набор пациентов в 24-недельное

исследование фазы II (NCT02804763) с последующим наблюдательным периодом для оценки эффективности и безопасности при умеренной и тяжелой активной СКВ. Первичным результатом определен уровень ответа по шкале BICLA через 24 нед.

Ингибиторы и блокаторы интерферонов

Интерфероны (ИФН) представляют собой семейство гликопротеинов, которые состоят из ИФН I типа (ИФН-I), включающих 12 изоформ ИФН-α и одну ИФН-β, и ИФН II типа, включающих только ИФН-γ. Все типы ИФН опосредуют биологические эффекты путем связывания с общим гетеродимерным рецептором — INFAR. Имеются многочисленные данные о важной патогенетической роли ИФН-I при волчаночноподобном синдроме у мышей [32].

ИФН активирует множество сигнальных путей, особенно янус-киназы. Сегодня доказано, что нарушение активности и передачи сигналов ИФН ассоциировано с развитием аутоиммунных заболеваний [75]. ИФН-I представляют собой класс цитокинов, играющих защитную роль против вирусных инфекций [75]. ИФН-α, член семейства ИФН-I, стимулирует дифференцировку различных иммунных клеток, включая дифференцировку аутореактивных В-лимфоцитов в иммуноглобулин-секретирующие плазматические клетки, созревание миелоидных дендритных клеток и индуцирование их экспрессии в BAFF и APRIL, повышение экспрессии Т-клеточных ко-стимулирующих молекул и инактивацию

Т-регуляторных клеток (Tregs) [14, 28, 75]. Экспериментальные модели на мышах показали, что дефицит рецептора ИФН-I уменьшает симптомы волчанки [10, 58], и наоборот, ИФН-α усиливает симптомы СКВ у экспериментальной модели [58].

Концентрация ИФН-I положительно коррелирует с индексной оценкой активности СКВ (SLEDAI) и концентрациями анти-dsDNA [30]. Гиперэкспрессия генов, индуцируемых ИФН-I (так называемая ИФН signature), коррелирует с активностью СКВ, поражением почек и индексом повреждения [54, 76]. Есть данные использования ИФН-α при некоторых аутоиммунных состояниях, например, при гепатите С и криоглобулинемическом васкулите [44, 74].

Ронтализумаб

Ронтализумаб — гуманизированное МАТ IgG1 против ИФН-α. Фаза I испытания продемонстрировала безопасность препарата, но не показала клинических преимуществ [64]. В фазе II исследования оценивали эффективность и безопасность ронтализумаба у 159 пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ. Пациенты были рандомизированы для получения ронтализумаба 750 мг или плацебо каждые 4 нед плюс стандартная терапия (часть 1) и впоследствии 300 мг ронтализумаба или плацебо каждые 2 нед (часть 2) [51]. Результаты не подтвердили превосходства ронтализумаба, однако, как это ни парадоксально, в группе с низким базальным уровнем экспрессии ИФН-зависимых генов лечение ронтализумабом

снижало частоту обострений и зависимость от ГК в большей степени, чем плацебо. Тем не менее дальнейшие исследования приостановлены.

Сифалимумаб

Сифалимумаб является полностью человеческим МАТ IgG1k, который связывается с большинством подтипов ИФН-α и нейтрализует их. Два исследования I и II фазы показали безопасность и снижение показателей ИФН в зависимости от дозы [53]. Пятидесятидвухнедельное исследование фазы IIb с последующим 22-недельным наблюдением за безопасностью включало 431 пациента, рандомизированного для получения плацебо или сифалимумаба (200, 600 или 1200 мг) каждые 28 дней в дополнение к стандартной терапии. Во всех группах сифалимумаба уровень положительного клинического ответа был значительно выше, чем в группе плацебо, однако только в группе пациентов с высоким базальным уровнем экспрессии ИФН-зависимых генов было достигнуто значительное улучшение течения заболевания согласно индексной оценке тяжести волчанки SRI-4 и распространенности кожной формы СКВ CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index), а также снижение количества вовлеченных суставов [53]. Не наблюдалось различий в снижении концентрации анти-dsDNA или нормализации уровней C3/C4. Опоясывающий лишай был основным побочным эффектом, как и ожидалось, при подавлении ИФН [53]. В настоящее время испытания III фазы не проводятся.

Анифролумаб

В отличие от других блокаторов ИФН, направленных непосредственно на ИФН, анифролумаб является полностью человеческим МАТ IgG1k, который блокирует субъединицу 1 ИФН-R и, следовательно, ИФН-α и ИФН-β. Анифролумаб связывает и нейтрализует рецепторы ИФН-α, фактически блокируя передачу сигналов ИФН-зависимыми клетками I типа [37]. В 52-недельном исследовании фазы IIb 305 пациентов с СКВ были рандомизированы для получения плацебо и препарата (300 мг или 1000 мг анифролумаба) каждые 4 нед до 48-й недели, а также стандартную терапию [37]. Пациенты с активным люпус-нефритом или психоневрологическими проявлениями СКВ не включались в исследование.

Первичной конечной точкой эффективности была комбинация снижения активности по шкале SRI-4 на 24-й и 52-й неделях с устойчивым снижением дозы пероральных ГК с 12-й до 24-й недели. На обеих неделях — 24-й и 52-й — ответ был достигнут у значительного числа пациентов, получавших обе дозы анифролумаба (300 мг, p=0,014; и 1000 мг, p=0,063). При оценке подгрупп по уровням ИФН группа с более высокой сигнатурой ИФН, получавшая препарат, достигла значительно лучших результатов по сравнению с плацебо как через 24, так и через 52 нед. Значительное улучшение было также достигнуто по данным шкал BICLA, BILAG 2004; CLASI; суставному счету и при использовании других индексов [37]. Кроме того, через 1 год лечения у пациентов, принимавших анифролумаб, отмечалось значительное улучшение кожных симптомов волчанки, алопеции и суставных проявлений по сравнению с пациентами группы плацебо [69].

Наиболее частыми побочными эффектами были респираторные вирусные инфекции (грипп) и опоясывающий лишай. В настоящее время проходят два исследования фазы III, в которых предполагается оценить эффективность и безопасность анифролумаба с различными схемами дозирования у пациентов с СКВ средней и тяжелой степени. Продолжаются также исследования этого препарата у пациентов с активной СКВ, в том числе у пациентов с люпус-нефритом (NCT02547922).

ИФН-α-киноид (ИФН-К) является еще одним вариантом блокирования ИФН-α. ИФН-К представляет собой конъюгат ИФН-α2β и иммуногенного белка — гемоцианина. Он действует, индуцируя выработку антител против всех подтипов ИФН-α. Фаза I/II исследования 28 пациентов с СКВ от легкой до умеренной степени тяжести показала дозозависимый ответ анти-ИФН-α и увеличения уровня C3 [56]. Продолжается фаза II исследования ИФН-К для оценки и выявления снижения концентраций ИФН и оценки эффективности при СКВ (NCT02665364). Еще один лечебный подход связан с блокированием рецепторов ИФН — IFNAR. Имеются данные

Таблица. Новые биологические препараты для лечения СКВ				
Биологический препарат	Мишень	Иммунологическое действие	Результаты	Статус
Ритуксимаб (МАТ)	CD20	Деплеция В-клеток	Снижение риска и частоты последующих обострений Снижение общего счета BILAG и индекса SLEDAI Развитие полного ответа у пациентов с люпус-нефритом	Неэффективен по данным РПКИ Эффективен по данным открытых исследований Применяется для лечения СКВ по незарегистрированным показаниям
Офатумумаб	CD20	Истощение пула В-клеток	Уменьшение активности заболевания Снижение концентрации анти-dsDNA Нормализация C3 Снижение протеинурии	Зарегистрирован для лечения лимфом
Обинутумаб	CD20	Истощение пула В-клеток	Истощение В-клеток в 2 раза больше, чем РТМ	Зарегистрирован для лечения лимфом Фаза II продолжается Пациенты с люпус-нефритом
Эпратумаб	CD22	Подавление активации и частичная деплеция В-клеток	Снижение индекса активности BILAG-2004	Фаза III планируется
Воклоспорин	Ингибитор кальциневрина	Блокада Т-клеточной активации и дифференцировки	Достижение полной ремиссии люпус-нефрита	Фаза III планируется
Белимумаб (МАТ)	BAFF	Модуляция активации, умеренная деплеция В-клеток	Уменьшение активности заболевания и улучшение лабораторных показателей Сокращение использования ГК	Зарегистрирован для лечения СКВ
Блисибирид (рекомбинантный белок)	BAFF APRIL	Модуляция активации, умеренная деплеция В-клеток	Значительное снижение дозы ГК, снижение протеинурии и концентрации маркеров	Исследования приостановлены из-за неэффективности
Табалумаб (МАТ)	BAFF	Модуляция активации, умеренная деплеция В-клеток	Снижение уровня анти-dsDNA, увеличение содержания C3 и C4	Исследования фазы II
Атацепт (гибридный белок)	BAFF и APRIL	Модуляция активации, умеренная деплеция В-клеток	Снижение количества обострений	
Ибрутиниб	ТКБ	Ингибирование ТКБ на зрелых В-клетках и АПК приводит к апоптозу В-клеток	Снижение уровня аутоантител и уменьшения тяжести нефрита	Исследования не проводятся
GDC-0853	ТКБ	Ингибирование ТКБ на зрелых В-клетках	—	Фаза II продолжается
Абатацепт (рекомбинантный белок – CTLA4 – FCγR)	CD28	Блокада Т-клеточной активации и дифференцировки	Улучшение некоторых симптомов Снижение выраженности протеинурии Снижение уровней анти-dsDNA, увеличение содержания C3 и C4	Исследования фазы III продолжаются
Воклоспорин	Кальциневрин	Ингибитор кальциневрина, белка, активирующего Т-клетки	Большее число пациентов достигло полной ремиссии на 24-й и 48-й неделях лечения	Исследования фазы III продолжаются
Ригеримод (линейный пептид)	Молекула главного комплекса гистосовместимости	Блокада Т-клеток шаперон-опосредованной аутофагией	Уменьшение активности заболевания Улучшение в субпопуляции SLEDAI >6 (SRI)-4 Лучший результат при дозировке 200 мг каждые 4 нед	Фаза III продолжается
Дапиролизумаб (МАТ)	CD40L	Костимуляция блокады Т-клеток	Ответ по SRI-4 и BICLA	Фаза II продолжается
Ронтализумаб (МАТ)	ИФН	Блокатор ИФН-α	Нет преимуществ В группе с небольшой сигнатурой ИФН лечение было эффективным	Исследования не проводятся
Сифалимумаб	ИФН	Блокатор ИФН-α	Лучший SRI-4 ответ в популяции пациентов с высокой сигнатурой ИФН	Исследования не проводятся
Анифролумаб	ИФН	Блокатор ИФН-α	Лучший SRI-4 ответ в группе с высокой сигнатурой ИФН	Фаза III включает пациентов с люпус-нефритом и поражением кожи
ИФН-киноид	ИФН	Индукция анти-ИФН-α антител	Дозозависимый эффект Более высокие уровни C3	Фаза II продолжается
SM101	ИК	Блокада аутоиммунных комплексов	Лучший SRI-4 ответ	Исследования не проводятся
SM201	ИК	Блокада аутоиммунных комплексов	Ингибирование В-клеток	Исследования не проводятся

Продолжение на стр. 30.

И.Ю. Головач, д. мед. н., профессор, руководитель Центра ревматологии, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев;
Е.Д. Егудина, д. мед. н., профессор, доцент кафедры внутренней медицины № 3, ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины»

Недавние перспективные разработки биологической фармакотерапии пациентов с системной красной волчанкой — многообещающее будущее

Продолжение. Начало на стр. 26.

о том, что деpleция IFNAR1 предотвращает развитие волчаночноподобного заболевания у мышей [10]. Сегодня разработано полностью человеческое МАТ к IFNAR человека, эффективность которого планируется испытать в РПКИ при СКВ у людей.

Блокирование иммунных комплексов

Fcγ-рецепторы (FcγR) представляют собой трансмембранные белки, которые распознают Fc-область IgG. Связывание иммунных комплексов (ИК) и FcγR инициирует внутриклеточную передачу сигналов, приводя к аутоиммунному ответу. Большинство молекул FcγR действуют как активирующие рецепторы, и только FcγRIIB является ингибирующим рецептором. Оба типа рецепторов экспрессируются на одних и тех же клетках. Ингибирующая передача сигналов при помощи FcγRIIB в основном важна для регуляции активированных В-клеток. У пациентов с СКВ экспрессия FcγRIIB существенно снижена [32].

SM101 является внеклеточным человеческим FcγRIIB. Он связывается с ИК при СКВ и блокирует Fcγ-опосредованный сигнал [88]. FcγRIIB был выбран в качестве терапевтической мишени из-за его ограниченного полиморфизма у человека и отсутствия иммуногенности. В 24-недельном исследовании фазы IIa 51 пациент с СКВ был рандомизирован для получения SM101 или плацебо еженедельно в течение 4 нед. Первичным результатом была безопасность, а вторичные точки включали индексную оценку с использованием SLEDAI, BILAG, шкалу общей оценки заболевания, глобальный ответ и почечные параметры [88]. О серьезных побочных эффектах не сообщалось. Ответ по шкале SRI-4 был в два раза выше в группе SM101, особенно у пациентов с люпус-нефритом [88]. Результаты проведенного исследования кажутся многообещающими, однако необходимы испытания фазы III.

SM201 представляет собой МАТ anti-FcγRIIB, связывающийся непосредственно с FcγRIIB и обеспечивающий связывание между ИК и FcγRIIB. Доклиническое исследование показало, что SM201 обладает синергическим действием с ИК, что приводит к лучшему ингибированию В-клеток [79]. Будущие клинические испытания определят, является ли это направление перспективной терапевтической стратегией при СКВ.

Блокада ФНО

Данные, касающиеся роли ФНО при СКВ, противоречивы. По результатам экспериментальных исследований у новозеландских мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным заболеванием (BWF1), введение рекомбинантного ФНО замедляет прогрессирование болезни и увеличивает продолжительность жизни [39]. В других исследованиях было показано, что у NZB мышей с гетерозиготным дефицитом ФНО развиваются аутоиммунные нарушения и тяжелый волчаночноподобный нефрит [55]. Отмена ФНО-сигнализации у NZM2328 мышей ассоциируется с быстрым прогрессированием заболевания [49]. В то же время при СКВ у человека увеличение концентрации ФНО ассоциируется с активностью болезни [97].

Следует также обратить внимание на то, что при РА, несмотря на высокую эффективность ингибиторов ФНО, в некоторых случаях их применение ассоциируется с развитием СКВ или волчаночноподобного синдрома [84]. Одновременно, по данным клинических исследований, ингибиторы ФНО могут оказывать положительный эффект на течение СКВ, в первую очередь в отношении поражения суставов и почек [12, 63]. Однако, несмотря на определенную эффективность ингибиторов ФНО, их применение при СКВ имеет серьезные ограничения, связанные в первую очередь с развитием тяжелых реакций. Проведение РПКИ ингибиторов ФНО при СКВ приостановлено, хотя имеются отдельные клинические наблюдения об их применении при СКВ по особым показаниям.

Резюме текущих испытаний, относящихся к подходам, обсуждаемым в этом обзоре, суммировано в таблице.

Выводы

Таким образом, более детальная расшифровка патогенетических механизмов СКВ создала предпосылки для разработки подходов к персонализированной терапии этого заболевания. Успешное применение ритуксимаба и регистрация белимумаба для лечения СКВ стимулировали разработку новых подходов к терапии данного заболевания и проведение многочисленных РПКИ различных биологических препаратов (см. таблицу).

Развитие СКВ характеризуется широким спектром иммунологических нарушений, лежащих в основе чрезвычайной клинической гетерогенности этой патологии, что привело к поиску потенциально новых подходов к лечению, включающих деpleцию и модуляцию функции В-клеток, индукцию Т-клеточной толерантности, подавление активации Т-клеток, ингибирование синтеза и биологической активности широкого спектра цитокинов. Ряд новых агентов, включая полностью гуманизированные анти-CD20, пегилированные анти-CD40L, ингибиторы ИФН-α, дают новую надежду на то, что в скором времени у нас будет целый ряд вариантов биологической терапии, чтобы предложить нашим пациентам с СКВ такой же выбор лечения, который существует для пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом.

Литература

- Асеева Е.А., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки. Современная ревматология. 2013. Vol.3. С. 33-40.
- Головач И.Ю. Люпус-нефрит: современная парадигма лечения. Почка. 2018. № 7(2).
- Коваленко В.М., Головач И.Ю., Борткевич О.П. Достижения терапии системного красного волчанки. Украинский ревматологический журнал. 2012. № 50(4). С. 16-22.
- Коваленко В.Н., Головач И.Ю., Борткевич О.П. Современные мишени для целевой терапии ревматоидного артрита: от моноклональных антител до блокаторов сигнальных молекул. Украинский ревматологический журнал. 2012. № 49(3). С. 5-14.
- Мазуров В.И., Трофимов Е.Л. Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний. Вестник РАМН. 2015. № 70(2). С. 165-168.
- Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014. № 52(3). С. 311-321.
- Проценко Г.А. Перспективы применения ритуксимаба в ревматологии. Украинский ревматологический журнал. 2009. № 35(1). С. 44-47.
- Синдром эндогенной интоксикации при системной красной волчанке / О.В. Синяченко, К.С. Фомичева, П.О. Синяченко, Е.Г. Игнатенко. Украинский терапевтический журнал. 2013. № 3. С. 26-30.
- Триполка С.А., Головач И.Ю., Дядык Е.А. Волчаночный гломерулонефрит: на пересечении клинического и гистологического диагнозов. Практикующий врач. 2018. № 4. С. 17-24.
- Deficiency of type I IFN receptor in lupus-prone New Zealand mixed 2328 mice decreases dendritic cell numbers and activation and protects from disease / H. Agrawal, N. Jacob, E. Carreras, et al. J Immunol. 2009. № 183. P. 6021-9.
- Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus / M.R. Arbuckle, M.T. McClain, M.V. Rubertone, et al. N Engl J Med. 2003. № 349. P. 1526-33.
- Safety and efficacy of tumor necrosis factor α blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study / Aringer M., W.B. Graninger, G. Steiner, J.S. Smolen. Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50. № 10. P. 3161-9.
- Aurinia Pharmaceuticals Inc. Aurinia announces voclosporin meets 48-week remission endpoints, achieving highest complete remission rate of any global lupus nephritis study. <http://ir.auriniapharma.com/press-releases/detail/73> (accessed 13 Sep 2017)].
- Interferon-α suppresses cAMP to disarm human regulatory T cells / N. Bacher, V. Raker, C. Hofmann, et al. Cancer Res. 2013. № 73. P. 5647-56.
- Benlysta (belimumab) prescribing information. 2017 https://www.gsk-source.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Benlysta/pdf/BENLYSTA-PI-MG.PDF (accessed 26 Oct 2017).
- Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association- European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis / G.K. Bertsias, M. Tektonidou, Z. Amoura, et al. Ann Rheum Dis. 2012. № 71. P. 1771-82.
- Blair H.A., Duggan S.T. Belimumab: A Review in Systemic Lupus Erythematosus. Drugs. 2018. Vol. 78, № 3. P. 355-366.
- A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis / D.T. Boumpas, R. Furie, S. Manzi et al. Arthritis Rheum. 2003. Vol. 48. P. 719-27.
- Bultink IE. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res. 2012. Vol. 64. P. 2.
- Germinal center exclusion of autoreactive B cells is defective in human systemic lupus erythematosus / A. Cappione, J.H. Anolik, A. Pugh-Bernard, et al. J Clin Invest. 2005. Vol. 115. P. 3205-16.
- Epratuzumab, a CD22-targeting recombinant humanized antibody with a different mode of action from rituximab. / J. Carnahan R., Stein, Z. Qu, et al. // Mol Immunol. —2007. — Vol.44, № 6. — P. 1331-41.
- Repeated administration of dapirolizumab pegol (DZP) appears safe and well tolerated in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and is accompanied by an improvement in disease activity: results from a phase I study. / C.U. Chamberlain, J. Soranson, M. Watling et al. // Arthritis Rheumatol. — 2015. — Vol. 67, № 10. — P. 3864-3865.

- Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus — a prospective pilot study. / H. Chen, W. Zheng, J. Su, et al. // Rheumatology (Oxford). — 2011. — Vol. 50, № 9. — P. 1640-4.
- ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. <https://www.clinicaltrials.gov/> (accessed 26 Oct 2017)
- Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. / C.E. Collins, M. Dall'Era, H. Kan, et al. // Lupus Sci Med. — 2016. — Vol. 3. — P. 000118.
- Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. / M.B. Condon, D. Ashby, R.J. Pepper, et al. // Ann Rheum Dis. — 2013. — Vol.72. — P. 1280-6.
- Croca S.C. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. / S.C. Croca, T. Rodrigues, D.A. Isenberg // Rheumatology. — 2011. — Vol. 50. — P. 1424-30.
- Type I interferon signaling in dendritic cells stimulates the development of lymph-node-resident T follicular helper cells. / H. Cucak, U. Yrlid, B. Reizis, et al. // Immunity. — 2009. — Vol. 31, № 491. — P. 501-23.
- Daikh D.I. Cutting edge: reversal of murine lupus nephritis with CTLA-4Ig and cyclophosphamide. / D.I. Daikh, D. Wofsy // J Immunol. — 2001. — Vol. 166, № 5. — P. 2913-6.
- Type I interferon correlates with serological and clinical manifestations of SLE. / M.C. Dall'era, P.M. Cardarelli, B.T. Preston, et al. // Ann Rheum Dis. — 2005. — Vol. 64. — P. 1692-7.
- Hyperexpression of CD40 ligand by B and T cells in human lupus and its role in pathogenic autoantibody production. / A. Desai-Mehta, L. Lu, R. Ramsey-Goldman, K. Datta // J Clin Invest. — 1996. — Vol. 97, № 9. — P. 2063-73.
- Dema B. Advances in mechanisms of systemic lupus erythematosus. / B. Dema, N. Charles // Discov Med. — 2014. — Vol. 17. — P. 247-55.
- Furie R. Efficacy and safety of abatacept over 12 months in patients with lupus nephritis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II/III study. / R. Furie // Arthritis Rheum. — 2011. — Vol. 63. — P. 962-3.
- A phase III, randomized, placebocontrolled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. / R. Furie, M. Petri, O. Zamani, et al. // Arthritis Rheum. — 2011. — Vol. 63. — P. 3918-30.
- Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. / R. Furie, K. Nicholls, T.T. Cheng, et al. // Arthritis Rheumatol. — 2014. — Vol. 66. — P. 379-89.
- A phase 2, randomised, placebo-controlled clinical trial of blisibimod, an inhibitor of B cell activating factor, in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus, the PEARL-SC study. / R.A. Furie, G. Leon, M. Thomas, et al. // Arthritis Rheum. — 2015. — Vol.74, № 9. — P. 1667-75.
- Anifrolumab, an Anti-Interferon-α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. / R. Furie, M. Khamashta, J.T. Merrill, et al. // Arthritis Rheumatol. — 2017. — Vol. 69. — P. 376-86.
- Long-Term Safety and Efficacy of Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Continuation of a Seventy-Six-Week Phase III Parent Study in the United States. / R.A. Furie, D.J. Wallas, C. Aranow, et al. // Arthritis Rheumatol. — 2018. — Vol. 70(6). — P. 868-877.
- Chronic therapy with recombinant tumor necrosis factor-α in autoimmune NZB/NZW F1 mice. / C. Gordon, G.E. Ranges, J.S. Greenspan, D. Wofsy // Clin Immunol Immunopathol. — 1989. — Vol. 52(3). — P. 421-34.
- Post hoc analysis of the phase II/III april-sle study: association between response to ataccept and serum biomarkers including BlyS and april. / C. Gordon, D. Wofsy, S. Wax, et al. // Arthritis Rheumatol. — 2017. — Vol.69. — P. 122-30.
- Goronzy J.J. T-cell co-stimulatory pathways in autoimmunity. / J.J. Goronzy, C.M. Weyand // Arthritis Res Ther. — 2008. Vol. 10. — P. 3.
- Haarhaus M.L. Ofatumumab treatment in lupus nephritis patients. / M.L. Haarhaus, E. Svenungsson, I. Gunnarsson // Clin Kidney J. — 2016. — Vol. 9. — P. 552-5.
- American college of rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. / B.H. Hahn, M.A. McMahon, A. Wilkinson, et al. // Arthritis Care Res. — 2012. — Vol. 64. — P. 797-808.
- Interferon-α is the primary plasma type-I IFN in HIV-1 infection and correlates with immune activation and disease markers. / G.A. Hardy, S. Sieg, B. Rodriguez et al. // PLoS One. — 2013. — Vol.8. — P. 56527.
- B-cell depletion in vitro and in vivo with an afucosylated anti-CD19 antibody. / R. Herbst, Y. Wang, S. Gallagher, et al. // J Pharmacol Exp Ther. — 2010. — Vol. 335(1). — P. 213-22.
- Modulating proximal cell signaling by targeting Btk ameliorates humoral autoimmunity and end-organ disease in murine lupus. / J. Hutcheson, K. Vanarsa, A. Bashmakov et al. // Arthritis Res Ther. — 2012. — Vol. 14. — P. 243.
- Efficacy and safety of ataccept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial). / D. Isenberg, C. Gordon, D. Licu et al. // Ann Rheum Dis. — 2015. — Vol. 74. — P. 2006-15.
- Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. / D.A. Isenberg, M. Petri, K. Kalunian, et al. // Ann Rheum Dis. — 2016. — Vol. 75(2). — P. 323-31.
- Accelerated pathological and clinical nephritis in systemic lupus erythematosus-prone New Zealand Mixed 2328 mice doubly deficient in TNF receptor 1 and TNF receptor 2 via a Th17-associated pathway. / N. Jacob, H. Yang, L. Pricop, et al. // J Immunol. — 2009. — Vol. 182(4). — P. 2532-41.
- Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. / K.C. Kalunian, J.C. Davis, J.T. Merrill et al. // Arthritis Rheum. — 2002. — Vol. 46. — P. 3251-8.
- A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAB interferon) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). / K.C. Kalunian, J.T. Merrill, R. Maciucia et al. // Ann Rheum Dis. — 2016. — Vol. 75. — P. 196-202.
- Successful treatment of life-threatening autoimmune haemolytic anaemia with ofatumumab in a patient with systemic lupus erythematosus. / T. Karageorgas, A. Zomas, P. Kazakou et al. // Rheumatology. — 2016. — Vol. 55. — P. 2085-7.

Полный список литературы находится в редакции.



Диклофенак натрію як незамінний компонент комплексного лікування урологічних захворювань

У статті розглянуто доцільність застосування диклофенаку натрію у складі комплексної терапії урологічних захворювань, зокрема визначено переваги застосування диклофенаку у формі ректальних супозиторіїв.

Ключові слова: НПЗП, диклофенак натрію, Диклоберл®, ректальні супозиторії.

Щодня на амбулаторному прийомі лікар-уролог має справу із хворими, які страждають від больового синдрому. Це може бути як гострий біль, наприклад унаслідок перенесеного хірургічного втручання на передміхуровій залозі або сечовому міхурі, при гострих запальних захворюваннях сечовивідних шляхів, так і хронічний, наприклад при онкологічних захворюваннях сечостатевої системи або за наявності у пацієнта патологічних станів, що асоціюються з урологічним синдромом хронічного тазового болю. Останній включає в себе інтерстиціальний цистит/синдром болю у сечовому міхурі (ІЦ/СБСМ), який зустрічається у 3-7% жінок та 2-4% чоловіків, а також хронічний простатит/синдром хронічного тазового болю (ХП/СХТБ), поширеність якого становить 11,5% серед чоловіків молодше 50 років (Clemens J.Q. et al., 2019). Больовий синдром викликає не лише фізичні страждання у хворих, він також значно впливає на їхній психоемоційний стан, погіршує якість життя та працездатність.

Незалежно від етіології та патогенезу больового синдрому в урологічній практиці одним із компонентів його комплексної терапії є застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Так, НПЗП включено до європейських рекомендацій із лікування чоловіків із ХП/СХТБ із рівнем доказовості 1А (EAU, 2019). Ефективність протизапальних препаратів у цієї категорії хворих виявилася на 80% вищою порівняно із плацебо (Nickel J.C. et al., 2006; Zhao W.P. et al., 2009). НПЗП також застосовують у комплексній терапії ІЦ/СБСМ, адже ефективне знеболення рекомендоване на всіх етапах лікування цього патологічного стану (Hanno P.M. et al., 2014).

Щодо ліквідації гострого болю у післяопераційному періоді, то на відміну від наркотичних та ненаркотичних анальгетиків НПЗП повною мірою відносяться до засобів патогенетичного впливу. За рахунок пригнічення запальної відповіді на хірургічну травму (у ділянці первинної гіпералгезії) НПЗП перешкоджають розвитку сенситизації периферичних ноцицепторів, що запобігає формуванню ділянки вторинної гіпералгезії, тобто сенситизації центральних ноцицептивних нейронів. Розвиток вторинної гіпералгезії не тільки підсилює інтенсивність гострого больового синдрому, а й є пусковим механізмом для його хронізації. Саме ця обставина визначає НПЗП як засоби патогенетичної терапії післяопераційного болю (Cosmo G.D., Congedo E., 2015).

Ефективність НПЗП реалізовується завдяки їх здатності інгібувати фермент циклооксигеназу (ЦОГ) і, відповідно, пригнічувати синтез основних медіаторів болю та запалення (простаглініну, тромбоксану та простагландинів). При застосуванні НПЗП спостерігається зменшення проникності капілярів, покращення мікроциркуляції, а також пригнічення міграції лейкоцитів у уражені ділянки тканин, підвищення стабільності лізосомальних клітинних мембран.

Золотим стандартом серед НПЗП протягом багатьох років вважається диклофенак натрію, який має оптимальні знеболювальні та протизапальні властивості й є одним із найпотужніших інгібіторів синтезу простагландинів серед усіх нестероїдних засобів (Селюк М.Н. та співавт., 2013). Висока ефективність диклофенаку зумовлена тим, що його механізми дії виходять за рамки інгібування ізоферментів ЦОГ. Серед нових властивостей диклофенаку виділяють пригнічення субстанції Р та γ-рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR-γ); блокування кислочутливих іонних каналів; порушення продукції інтерлейкіну 6, а також пригнічення NMDA-рецепторів гіпералгезії (Gan T.J. et al., 2010).

Крім того, Т. Makunts et al. (2018) у своєму дослідженні продемонстрували ще одну визначальну властивість диклофенаку натрію: його застосування може супроводжуватися вираженими антидепресивним й анкіолітичним ефектами, що забезпечують високу результативність у пацієнтів із хронічним больовим синдромом, у яких у тій чи іншій мірі спостерігається порушення психоемоційного стану.

Ще однією цікавою властивістю диклофенаку натрію є здатність підвищувати активність антибактеріальної терапії. Так, його застосування потенціює антибактеріальний ефект стосовно поширених бактеріальних штамів, зокрема *Escherichia coli* — одного з основних збудників неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (Mazumdar K. et al., 2006). До того ж А. Kronenberg et al. (2017) у своєму дослідженні продемонстрували ймовірну здатність диклофенаку зменшувати потребу в застосуванні антибіотиків та знижувати ризик розвитку антибіотикорезистентності у пацієнтів із неускладненими інфекціями сечовивідних шляхів.

Диклофенак також показав високу ефективність у лікуванні розладів системи сечовиділення. Його застосування ефективно знижувало середню частоту нічних сечовипускань та частку нічного діурезу, при цьому зміни об'єму добового діурезу відзначено не було (Giles C., 2006). Крім того, Y. Xu et al. (2013) встановили властивість диклофенаку зменшувати скорочення детрузора сечового міхура, що свідчить про потенційну ефективність його застосування у хворих із гіперактивністю сечового міхура.

Переваги застосування лікарських засобів у формі ректальних супозиторіїв

На фармацевтичному ринку України є велика кількість препаратів диклофенаку натрію, що представлені у різних лікарських формах: таблетках, капсулах, розчинах для ін'єкцій, гелях для зовнішнього застосування та ректальних супозиторіях. Яку ж лікарську форму найдоцільніше обрати лікарю на амбулаторному прийомі, щоб забезпечити високу ефективність, зручність та максимальну безпечність для пацієнта?

Супозиторії — це дозовані лікарські форми, що мають тверду консистенцію при кімнатній температурі й розплавляються або розчиняються при температурі тіла. Перевагами застосування НПЗП у формі ректальних супозиторіїв є забезпечення високої біодоступності діючих речовин (що порівнянна із такою при ін'єкційному введенні), запобігання розвитку багатьох побічних явищ, зручність та безболісність введення, можливість вводити комбінацію декількох несумісних лікарських речовин.

Ще однією значною перевагою застосування НПЗП *per rectum* є те, що при використанні супозиторіїв відбувається абсорбція діючої речовини через нижні гемороїдальні вени, що забезпечує її швидке потрапляння у системний кровоток й ініціює циркуляцію по всьому організму, при цьому оминаючи печінку.

Для забезпечення високої ефективності супозиторіїв важливим є не лише висока якість діючої речовини, а й також якість основи. Якщо основа буде подразнювати слизову оболонку прямої кишки, це може викликати відповідну реакцію у вигляді спорожнення кишечника, що унеможливить перспективу повного вивільнення й абсорбції лікарського засобу.

Геометрична форма супозиторію також є дуже важливою, адже від неї залежить швидкість та зручність його введення. Найбільш вдалою можна вважати форму торпеди, адже при ректальному застосуванні такого супозиторію опір відчувається до моменту введення найширшої його частини, після чого, завдяки рефлекторному стисканню

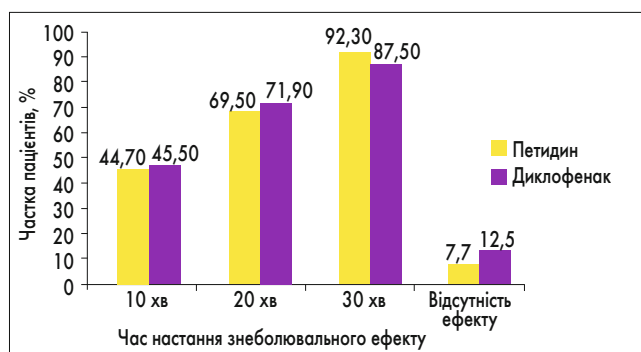


Рис. Порівняння застосування диклофенаку та піроксицину при лікуванні ниркової кольки

й силі інерції, свічка швидко сама входить у пряму кишку, що не потребує додаткового пальцевого проникнення, а отже, завдає меншого дискомфорту пацієнту та збільшує його прихильність до лікування.

Терапевтична ефективність НПЗП у даній лікарській формі підтверджена численними дослідженнями. Зокрема, у супозиторіїв із диклофенаком натрію визначено швидке досягнення максимальної концентрації лікарської речовини у крові, біодоступність якої складає 126% (Anderson B.J. et al., 2004). Цей факт був підтверджений результатами рандомізованого дослідження, в якому у пацієнтів із нирковою колькою не було виявлено суттєвої різниці у силі та швидкості настання знеболювального ефекту при застосуванні петидину внутрішньом'язово та диклофенаку ректально (рисунок), проте використання диклофенаку у формі супозиторіїв настійно рекомендують цим пацієнтам через вищу безпечність, навіть при самостійному призначенні (Hosseini M.M. et al., 2015).

Отже, введення лікарських засобів у формі супозиторіїв має низку переваг, зокрема зручність, безболісність, високу біодоступність та безпечність.

Диклоберл® — найбільш раціональний ректальний супозиторій

Диклофенак натрію (Диклоберл®) виробництва компанії «Берлін-Хемі» випускається у вигляді багатьох лікарських форм (таблеток, капсул, розчинів для ін'єкцій та ректальних супозиторіїв), що дає змогу індивідуально підібрати дозу та оптимальний спосіб введення.

Як було зазначено, низку переваг має застосування лікарських засобів саме у вигляді ректальних супозиторіїв. Не винятком є й ректальне застосування диклофенаку.

Чому ж саме Диклоберл®? Диклоберл® забезпечує високу ефективність, зручність та прихильність пацієнтів лікуванню завдяки наступним властивостям:

- містить у своєму складі німецьку високоякісну діючу речовину та основу, що зберігає свою форму при кімнатній температурі й не подразнює слизову оболонку прямої кишки, а отже, не викликає спорожнення кишечника і дозволяє діючій речовині повністю абсорбуватися у системний кровоток;
- має торпедоподібну форму, що забезпечує максимально комфортне введення у пряму кишку, тим самим збільшуючи прихильність пацієнтів до лікування;
- різноманітність дозування дозволяє легко підібрати необхідну дозу препарату й коригувати її під час терапії;
- можливість комбінування препарату з іншими його формами для досягнення максимального терапевтичного ефекту.

Натепер зібрано велику кількість даних, що підтверджують ефективність ректальних супозиторіїв Диклоберл®. Дослідження В.Г. Мігова (2013) щодо застосування супозиторіїв Диклоберл® у складі комплексної терапії пацієнтів із ХП/СХТБ (n=84) продемонструвало їх високу анальгезуючу ефективність у даній категорії хворих. Результати іншого дослідження продемонстрували, що застосування ректальних супозиторіїв Диклоберл® сприяло зменшенню інтенсивності больового синдрому у 81,8% чоловіків із ХП/СХТБ уже на 34-й день лікування (Гурженко Ю.Н. та співавт., 2011).

Доведено також виражену протiboldову дію ректальної форми диклофенаку під час здійснення деяких урологічних інвазивних методів дослідження. Так, М. Nadeem et al. (2012) виявили, що супозиторії диклофенаку як превентивна анальгезія значно знижували інтенсивність болю при проведенні гнучкої цистоскопії. Крім того, застосування цієї форми препарату в поєднанні з лідокаїном у формі гелю *per rectum* забезпечувало достатній знеболювальний ефект під час проведення трансректальної біопсії простати (Irer B. et al., 2005).

Отже, НПЗП, зокрема диклофенак, є невід'ємною частиною комплексного лікування пацієнтів урологічного профілю, що підтверджується численними дослідженнями. Диклоберл® — диклофенак натрію виробництва компанії «Берлін-Хемі» у формі ректальних супозиторіїв є незамінним засобом терапії різноманітних урологічних патологій, оскільки дозволяє швидко досягти бажаного результату з мінімальною кількістю побічних ефектів.

Підготувала **Марія Грицуля**



Інгібітори фосфодіестерази приводили к лучшей выживаемости при ишемической болезни сердца

Использование препаратов из группы ингибиторов фосфодіестеразы 5-го типа (ФДЭ-5) снижало сердечно-сосудистые риски при ишемической болезни сердца (ИБС), в т.ч. риск смерти. К таким выводам пришли исследователи из Швеции после анализа национальных регистров.

Новое исследование установило связь между применением ингибиторов ФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции у мужчин с ИБС и более низким риском смерти по сравнению с теми, кто применял алпростадил. Выводы опубликованы в Journal of the American College of Cardiology.

Для анализа использовались шведские регистры, в которых содержится информация о пациентах и назначениях лекарств. В исследование вошли пациенты со стабильной ИБС, которые перенесли инфаркт миокарда, или коронарное шунтирование, или чрескожное коронарное вмешательство. Исследование включало более 16 тыс. мужчин, принимавших ингибиторы ФДЭ-5, и еще почти 2 тыс. пациентов, лечившихся алпростадилем.

Как отмечается в публикации, для группы ингибиторов ФДЭ-5 был характерен несколько более молодой возраст участников, а для группы алпростадилы – больше таких диагнозов, как инсульт, сахарный диабет, рак, хроническое obstructive заболевание легких, фибрилляция предсердий. Также во второй группе чаще использовались β-блокаторы, ингибиторы АПФ и БРА, тиазидные диуретики, опиоиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, блокаторы кальциевых каналов и нитраты. Но при анализе результатов авторы сделали поправки на все эти факторы. Наблюдение продолжалось в среднем 5,8 года. Применение ингибиторов ФДЭ-5 оказалось связано со снижением смертности по сравнению с группой алпростадилы на 12%. В первой группе был зарегистрирован 2 261 случай смерти (14%), во второй – 521 (26%). Значительная связь была обнаружена между использованием ингибиторов ФДЭ-5 и снижением сердечно-сосудистой смертности. В то же время для смерти от других причин связь оказалась не столь значимой. Кроме того, снижение смертности было дозозависимым.

В группе ингибиторов ФДЭ-5 также наблюдалось снижение таких показателей, как встречаемость инфаркта миокарда (снижение на 19%), госпитализация с сердечной недостаточностью (25%) и реваскуляризация (31%).

Распределение по возрасту участников показало, что мужчины в возрасте 60-69 лет, которые лечились ингибиторами ФДЭ-5, имели более низкую смертность, чем их сверстники из группы алпростадилы. У мужчин старше 70 лет такая закономерность не наблюдалась.

Несколькими годами ранее та же группа исследователей обнаружила сниженную смертность у мужчин, переживших инфаркт миокарда и использовавших ФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции. Тогда эта группа участников сравнивалась с мужчинами, которые не принимали препараты для терапии эректильной дисфункции.

Регулятор США предупредил об инфекциях, связанных с использованием урологических эндоскопов

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выступило с очередным сообщением для медработников, обратив внимание на риск инфекций в связи с использованием эндоскопов в урологии. Среди множества сообщений о безопасности этих приборов есть сведения о смертельных случаях, однако пока регулятор считает риски подобных инфекций невысокими. С 2017 года в FDA поступило более 450 сообщений, которые описывают инфекции у пациентов и другие возможные проблемы с контаминацией использующихся в урологии эндоскопов, указывает регулятор. Это подвергающиеся обработке приборы, в том числе цистоскопы, уретроскопы и цистоуретроскопы.

Среди этих сообщений есть сведения о трех смертельных случаях, когда после процедуры у пациентов развилась синегнойная инфекция. Точно не установлено, повлияли ли именно эти инфекции на летальный исход и до какой степени. Пока в FDA считают, что риск инфекций низок, хотя регулятор находится на начальном этапе расследования возможных причин и факторов, связанных с описанными случаями инфекций. В некоторых из них указаны проблемы с обработкой и поддержанием работоспособности приборов, тем не менее FDA также оценивает инструкции и конструкцию устройств. При этом пока нет заключения, что риски связаны с конкретными устройствами или определенными производителями и брендами.

Чтобы минимизировать риск инфекций, FDA рекомендует следовать инструкциям по обработке, предоставленным производителем, и не использовать поврежденные или не прошедшие тест на герметичность приборы.

Ученые назвали сахароснижающие препараты с низким риском повреждения почек

Использование ингибиторов SGLT2 связано с наименьшим риском развития острого повреждения почек у пациентов с диабетом 2-го типа. Это установила команда исследователей из Китая и США по результатам метаанализа испытаний.

Информация о сравнительных эффектах новых классов противодиабетических препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – ограничена, так как проводилось мало прямых сравнительных исследований. Об этом пишет Healio со ссылкой на авторов нового метаанализа.

Анализ включал 20 испытаний, в которых приняли участие 150 тыс. пациентов, преимущественно с диабетом 2-го типа. Всего был зафиксирован 2051 эпизод острого повреждения почек. Применение ингибиторов SGLT2 было связано

с более низким риском острого повреждения почек в сравнении с плацебо. На основании этого исследователи сделали вывод, что препараты этого класса показали протективный эффект в отношении повреждения почек, в то время как ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов ГПП-1 демонстрировали нейтральные эффекты. Далее авторы установили, что ингибиторы SGLT2 оказались наиболее безопасным вмешательством в 84% случаев, в то время как для других классов показатель составил 0-1%. Авторы резюмируют, что ингибиторы SGLT2 – «лучший выбор» для снижения риска острого повреждения почек. При этом они предупредили о малом количестве исследований, сравнивающих классы препаратов напрямую.

Ранее ингибиторы SGLT2 и агонисты рецепторов ГПП-1 вошли в рекомендации KDIGO по тактике ведения пациентов с диабетом и хронической болезнью почек (ХБП). Американская ассоциация по проблемам сердца (АНА) также предложила использование данных препаратов в аналогичной группе пациентов.

В 2020 году ученые объявили об итогах испытания DAPA-CKD, в котором дапаглифлозин, представитель ингибиторов SGLT2, показал потенциал для лечения пациентов с ХБП и без диабета. На основании этих результатов американский регулятор FDA присвоил препарату статус приоритетного рассмотрения.

Изменены рекомендации KDIGO по контролю артериального давления при хронической болезни почек

В обновленной версии рекомендаций KDIGO изменены целевые значения давления для пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и высоким артериальным давлением (АД). Для большинства таких больных рекомендуемое АД теперь составляет <120 мм рт. ст.

Опубликованы обновленные клинические практические рекомендации KDIGO по тактике ведения пациентов с ХБП и высоким АД. Как отмечается в документе, с момента выхода предыдущей версии рекомендаций в 2012 году были представлены новые данные испытаний. В частности, американское исследование SPRINT показало пользу от снижения давления до уровня <120 мм рт. ст. у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий. В связи с этим в новых рекомендациях KDIGO целевое систолическое артериальное давление (САД) составляет <120 мм рт. ст. Для реципиентов почечного трансплантата целевое САД остается на уровне <130 мм рт. ст., диастолическое АД – на уровне <80 мм рт. ст.

Положения документа
Раздел 1. Измерение давления
• Рекомендовано стандартизированное офисное измерение АД при лечении высокого АД у взрослых пациентов
• Амбулаторный или домашний мониторинг АД предлагается использовать в дополнение к стандартизированным офисным измерениям
Раздел 2. Образ жизни у не находящихся на диализе пациентов с ХБП
Потребление натрия
• Для пациентов с ХБП и высоким АД предлагается суточное потребление натрия <2 г (соответствует 5 г соли)
Физическая активность
• Для пациентов с ХБП и высоким АД предлагаются занятия физическими упражнениями средней интенсивности как минимум 150 мин в неделю или на том уровне, который хорошо переносится пациентом
Также отмечается, что при выборе нагрузок и их интенсивности для каждого отдельного пациента стоит учитывать физические возможности, когнитивные функции, а также риск падений. Даже если не достигается уровень физической активности, рекомендованный для большинства людей, занятия могут приносить значительную пользу.
Раздел 3. Контроль АД у не находящихся на диализе пациентов с ХБП
Целевые значения АД
• Для взрослых с ХБП и высоким АД предлагается целевое значение САД <120 мм рт. ст. (в случае, если это переносится пациентом) при стандартизированном офисном измерении АД.
Применение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) и других антигипертензивных препаратов
• Рекомендовано начать применение иРААС (иАПФ или БРА) у пациентов с ХБП и высоким АД, значительно повышенной альбуминурией (>30 мг/ммоль) и без диабета;
• Предлагается начать применение иРААС (иАПФ или БРА) у пациентов с ХБП и высоким АД, умеренно повышенной альбуминурией (3-30 мг/ммоль) и без диабета
• Рекомендовано начать применение иРААС (иАПФ или БРА) у пациентов с ХБП и высоким АД, умеренно или значительно повышенной альбуминурией (≥3 мг/ммоль) и диабетом
Роль двойной терапии в блокаде РААС
• Рекомендовано избегать любых комбинаций иАПФ, БРА и прямых ингибиторов ренина у пациентов с ХБП с диабетом или без
Раздел 4. Контроль АД у реципиентов почечного трансплантата (СКФ G1T-G5T)
• У взрослых реципиентов почечного трансплантата в качестве антигипертензивных препаратов первой линии рекомендуются БМКК или БРА
Раздел 5. Контроль АД у детей с ХБП
• У детей с ХБП предлагается достижение среднего АД ниже или равного 50-му перцентилю для соответствующего возраста, пола и роста



СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Ми у соцмережах:



@MedicnaGazetaZdorovaUkraini



t.me/HealthUAcom



@healthUAcom



Диклоберл®

diclofenac sodium

ДИКЛОФЕНАК № 1 В УКРАЇНІ¹



✓ «ЗОЛОТИЙ» СТАНДАРТ
ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ²

✓ ТОРПЕДОПОДІБНІ
СУПОЗИТОРІЇ³

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.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових 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. Напади мігрені. Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, що перелічені в розділі «Склад». Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП. Гостра виразка шлунка або кишечника, кровотеча або перфорація. Тяжкі порушення функції печінки або нирок, печінкова недостатність, ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV); ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда; захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак. Проктит.**Спосіб застосування та дози.**

Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів. Не застосовувати внутрішньо, тільки для ректального введення. Супозиторії потрібно вводити у пряму кишку якомога глибше, бажано після очищення кишечника. Початкова доза становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу. Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скруті до застосування препарату вдень призначати Диклоберл® 100 у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг). При первинній дисменореї добову дозу підбирати індивідуально, зазвичай вона становить 50-150 мг/добу. Початкова доза може бути 50-100 мг/добу, але у разі необхідності її можна збільшити впродовж кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг/добу. Застосування препарату слід починати після виникнення перших больових симптомів та продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, диспепсія, виразки шлунка і кишечника, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції підвищеної чутливості, такі як висипання на шкірі та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, відчуття тривоги, безсоння, нічні жахіття та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236). Перед призначенням обов'яз-

ково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

Виробник. Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина. № UA/9701/02/02, №UA/9701/02/02

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб 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.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 р., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research».

2. Pavelka 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 Jan;28(1):163-78.

3. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236).

UA-DIC-02-2020-V1-Visual. Затверджено 03.03.2020



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**