



№ 2 (23) 2021 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 86683

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

Урологія

Нефрологія

Андрологія

Тема номера «Гостре пошкодження нирок при COVID-19: роль та особливості гемодіалізу»



Доктор медичних наук,
професор

Ігор Горпинченко

**Постковідний
синдром
в андрології**

Читайте на сторінці **6**



Доктор медичних наук,
професор

Сергій Головко

**Сучасна
бойова травма
органів
сечостатевої
системи**

Читайте на сторінці **29**



Доктор медичних наук,
професор

Олександр Шуляк

**Нові тенденції
в розумінні інфекції
сечовивідних
шляхів**

Читайте на сторінці **14**



Кандидат медичних наук,
доцент

Віктор Горовий

**Місце дулоксетину
в консервативній
терапії стресового
нетримання сечі
у жінок**

Читайте на сторінці **30**



Рекомендації

**Профілактика
інфекційних ускладнень
при проведенні біопсії
передміхурової залози
та інших урологічних
втручаннях. Оновлені
рекомендації 2021**

Читайте на сторінці **34**



**BESINS
HEALTHCARE**
Innovating for Well-being

Фізіологічна корекція дефіциту тестостерону¹

Трансдермальний гель біоідентичного тестостерону

- ➔ Містить тестостерон, ідентичний природному гормону, що виробляється в яєчках
- ➔ Кількість доставленого в кров тестостерону відповідає рівню добової секреції в організмі чоловіка
- ➔ Тестостерон надходить безпосередньо в кров; не впливає на функцію печінки

**Значуще поліпшення клінічних
симптомів при застосуванні ТЗТ
досягається після 3-6 місяців²
використання і в разі
застосування Андрожелю триває
протягом усього періоду
лікування (до 36 міс.)³**



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я

Фармакотерапевтична група. Андрогени. Код АТХ G03B A03. **Склад:** діюча речовина: testosterone; 1 г гелю містить тестостерону 0,01 г; допоміжні речовини: ізопропілмірістат, етанол 96 %, карбомер 980, натрію гідроксид 0,1 N, вода очищена.

Лікарська форма. Гель для зовнішнього застосування.

Показання.

Замісна гормональна терапія тестостероном у чоловіків з гіпогонадізмом, якщо його дефіцит підтверджений клінічним перебігом і лабораторними тестами.

Протипоказання.

Діагностований або підозрюваний рак передміхурової залози або рак грудних залоз. Підвищена чутливість до тестостерону або до будь-якого іншого компонента препарату.

Спосіб застосування та дози.

Для зовнішнього застосування (на шкіру).

Дорослі чоловіки та чоловіки літнього віку

Рекомендована доза становить 5 г гелю (50 мг тестостерону), яку наносити 1 раз на добу, бажано в один і той же самий час, вранці. Добова доза може регулюватися лікарем індивідуально для кожного пацієнта залежно від клінічного ефекту і результатів лабораторного контролю, але не має перевищувати 10 г гелю на добу. Збільшувати дозу слід поетапно по 2,5 г гелю. Гель слід наносити пацієнтам самостійно на чисту, суху, здорову шкіру на плечах, руках або животі. Після розкриття пакетика весь його вміст слід витиснути і негайно нанести на шкіру. Гель не слід втирати у шкіру, а легкими рухами розмазати його по шкірі тонким шаром. Дати висохнути протягом принаймні 3-5 хвилин, перш ніж одягатися. Після нанесення гелю вимити руки водою

з милом. Не слід наносити гель на геніталії (пеніс та яєчка), оскільки спирт у високій концентрації може спричинити місцеве подразнення.

Рівноважна концентрація тестостерону у плазмі крові досягається приблизно на другу добу лікування Андрожелем. Щоб відрегулювати дозу тестостерону, концентрацію тестостерону у сироватці крові слід виміряти вранці перед нанесенням гелю, починаючи з 3-го дня від початку лікування (доцільніше – через 1 тиждень після початку лікування). Дозу можна зменшити, якщо концентрація тестостерону у плазмі крові виявиться підвищеною. Якщо концентрація низька, дозу можна збільшити, але вона не має перевищувати 10 г гелю на добу.

Побічні реакції.

Найчастіше при застосуванні рекомендованої дози (5 г гелю на добу) можуть виникати шкірні реакції (10 %): подразнення шкіри у місці нанесення гелю, еритема, вугри, сухість шкіри.

Побічні реакції, зафіксовані у 1 – < 10 % пацієнтів, які лікувалися Андрожелем під час контрольованих клінічних досліджень: зміни у лабораторних тестах (зміни рівня ліпідів поліцітемія), підвищення гематокриту, гемоглобіну, кількості еритроцитів у крові, головний біль, порушення з боку передміхурової залози, гінекомастія, мастодія, запаморочення, парестезії, амнезія, гіперестезія, зміни настрою, артеріальна гіпертензія, діарея, алопеція, кропив'янка. Інші рідкісні відомі побічні ефекти, пов'язані з лікуванням надмірними дозами тестостерону, включають новоутворення у печінці. Через наявність спирту у препараті часте нанесення його на шкіру може спричинити її подразнення і сухість.

Виробник. АНДРОЖЕЛЬ. Гель для зовнішнього застосування. Делфарм Дрогенбос СА, Грот-Бігденштрат 128, 1620 Дрогенбос, Бельгія. Затверджено Наказ МОЗ 01.12.2016 № 1299 РП № UA/5301/01/01. Зміни внесені Наказ МОЗ 29.03.2021 № 592

Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Даний матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики та для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

1. Lunenfeld B., Oettel M. Aging Health 2009 5:2, 227-245
2. Saad F. et al. European Journal of Endocrinology, 2011; 165: 675-685.
3. Wang C. et al. Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2085-2098.

Хроническая печеночная недостаточность и цирроз повышают риски неблагоприятных исходов от COVID-19 в 2-3 раза

Масштабное американское исследование подтвердило связь между заболеваниями печени и увеличением риска смерти при заражении коронавирусной инфекцией. Среди пациентов с хронической печеночной недостаточностью (ХПН) и циррозом риски возрастали в 2-3 раза.

Хроническая печеночная недостаточность и цирроз увеличивают риски неблагоприятных исходов от COVID-19. Об этом свидетельствуют результаты когортного анализа, проведенного на основании данных Департамента по делам ветеранов США. Обзор результатов опубликован в журнале Gastroenterology.

В когортах пациентов с ХПН риск смерти в течение 30 дней от всех причин составлял у людей с циррозом 3,9% при отрицательном ПЦР-тесте на COVID-19 и 8,9% – при положительном тесте. В группах, где был выявлен COVID-19, при наличии цирроза риск смерти повышался в 3,31 раза. Сравнение проводилось с группой пациентов с отрицательными результатами ПЦР-теста и без диагноза «цирроз печени».

Для использования в когортном исследовании авторы отобрали данные 220 727 пациентов с ХПН, из них:

- 128 864 пациента без цирроза, с отрицательным ПЦР-тестом на COVID-19 (58%);
- 29 446 пациентов без цирроза, с положительным ПЦР-тестом (13%);
- 53 476 пациентов с циррозом и отрицательным ПЦР-тестом (24%);
- 8941 пациент с циррозом и положительным ПЦР-тестом (4%).

Для регистрации исходов SARS-CoV-2 у пациентов с ХПН и циррозом авторы использовали объединенную национальную базу данных COVID (N3C), в которой хранится около 6,4 млн уникальных записей о пациентах, поступающих из 57 источников. Среди участников 51% женщин, 32% приходилось на расовые/этнические меньшинства. Полученные в анализе результаты соответствовали проведенным ранее аналогичным исследованиям среди пациентов с ХПН с диагнозом цирроз печени или без него. Использование национальной базы данных электронных записей позволило масштабировать и обобщить информацию, что улучшит понимание протекания инфекции SARS-CoV-2 в этой когорте больных.

Источник: medvestnik.ru

Штамм «Дельта» оказался в два раза заразнее исходного коронавируса

По данным ВОЗ, индийский штамм коронавируса минимум в два раза более контагиозен, чем оригинальный вариант. Один зараженный способен передать его четырем, шести и даже восьми людям, а существующие вакцины часто не спасают пациентов от «Дельты».

Штамм коронавируса «Дельта» в два раза более контагиозен, чем первый вариант SARS-CoV-2, заявила главный научный сотрудник ВОЗ Сумия Сваминатан. Она утверждает, что из-за высокой скорости распространения этот вариант коронавируса скоро может стать доминирующим в мире.

Штамм «Дельта» был изначально обнаружен в Индии, но сейчас наблюдается уже в 85 странах. Из-за высокой контагиозности один человек с этим штаммом может с более высокой долей вероятности заразить не двух человек, а четырех, шестерых и даже восьмерых, отмечает С. Сваминатан. «С предыдущим вариантом такого не было. Уровень вторичного заражения для членов семьи был примерно 16-20%, но сейчас заражаются целые семьи», – добавляет она.

С. Сваминатан отмечает, что большинство использующихся в мире вакцин как минимум эффективны для предотвращения тяжелых случаев COVID-19, вызываемых этим штаммом. Но при этом вакцины не всегда спасают от заражения. «Мы видели отчеты из стран, которые вакцинировали 50-60% населения, но случаи заражения все равно растут. Посмотрите на Великобританию, такие страны как Чили, Сейшелы, Монголия», – уточнила представитель ВОЗ.

Она добавила, что одной вакцинации будет недостаточно для борьбы с вирусом. Новые штаммы приводят к необходимости носить маски, соблюдать социальную дистанцию и карантин для заболевших, проводить тесты.

С. Сваминатан отметила, что у «Дельты плюс» есть дополнительные мутации, которые также были обнаружены у вариантов «Бета» и «Гамма». Они могут влиять на способность антител бороться с вирусом. Но пока обнаружено мало случаев этого штамма, а ВОЗ будет изучать, действительно ли у «Дельты плюс» имеются какие-то отличные от «Дельты» характеристики.

Источник: medvestnik.ru

мРНК-вакцины против COVID-19 не оказали влияния на фертильность мужчин

В одноцентровом проспективном исследовании, проведенном в Университете Майами, не выявили значительного снижения каких-либо параметров спермы до и после двух доз мРНК-вакцины против COVID-19. Исследование проводилось среди здоровых добровольцев в возрасте 18-50 лет, вакцинированных препаратами производства Pfizer/BioNTech и Moderna.

Ученые из Университета Майами исследовали влияние мРНК-вакцин на мужскую фертильность. Анализ спермы проводился квалифицированными андрологами в соответствии с рекомендациями ВОЗ и включал объем спермы, концентрацию и подвижность сперматозоидов, общее количество подвижных сперматозоидов (TMSC). Результаты работы опубликованы в журнале JAMA.

В период с 17 декабря 2020 по 12 января 2021 года добровольцами выступили 45 мужчин (средний возраст – 28 лет); последующие образцы были получены в среднем через 75 дней после второй дозы. Исследование закончилось 24 апреля. Исходные образцы были получены после медианы периода воздержания в 2,8 дня, а последующие образцы после медианы в 3 дня.

Из 45 мужчин 21 (46,7%) получил BNT162b2 (производства Pfizer/BioNTech) и 24 (53,3%) – мРНК-1273 (Moderna). Исходная концентрация сперматозоидов и TMSC составили 26 и 36 млн/мл соответственно. После второй дозы вакцины медиана концентрации сперматозоидов значительно увеличилась до 30 млн/мл, а медиана TMSC – до 44 млн. Объем спермы и подвижность сперматозоидов также значительно увеличились. У 8 из 45 мужчин была олигоспермия до вакцинации (средняя концентрация – 8,5 млн/мл). У 7 из этих 8 мужчин увеличилась концентрация сперматозоидов до нормозооспермического диапазона при последующем наблюдении (медиана концентрации – 22 млн/мл), а у одного участника сохранялась олигоспермия. Ни один доброволец не стал азооспермичным после вакцины.

Результаты показали статистически значимое увеличение всех параметров спермы, но величина изменения находится в пределах нормальных индивидуальных вариаций и может зависеть от регрессии к среднему значению. Кроме того, увеличение может быть связано с увеличением времени воздержания до второй пробы, отметили авторы исследования. У мужчин с олигоспермией дальнейшего снижения параметров спермы не наблюдалось.

Источник: medvestnik.ru

Распространенность оральной ВПЧ-инфекции среди мужчин выше независимо от вакцинации

Американские мужчины чаще женщин заражаются оральной папилломавирусной инфекцией (ВПЧ), независимо от статуса вакцинации. К таким выводам пришли ученые после завершения исследования с участием 9 тыс. человек.

В исследовании распространенности оральной ВПЧ-инфекции в США изучались связи с полом, расовой принадлежностью и вакцинацией. Результаты опубликованы в журнале Clinical Infectious Diseases.

В качестве источника сведений использовались данные программы Национального исследования здоровья и питания населения США (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) за 2011-2016 годы. В исследовании участвовали 9437 человек в возрасте от 18 до 59 лет, зарегистрированные в NHANES и предоставившие образцы для анализа на ВПЧ.

Данные группировали по признакам:

- группа низкого риска;
- группа высокого риска;
- группа, получившая 4-валентную вакцину 4vHPV;
- группа, получившая 9-валентную вакцину 9vHPV.

По результатам исследования эксперты сообщили, что мужчины значительно чаще женщин заражаются оральной ВПЧ, независимо от статуса вакцинации. Среди мужчин инфекцию выявляли в 3,5 раза чаще, чем среди женщин. Более широкая распространенность оральной папилломавирусной инфекции среди мужчин могла быть вызвана более низкой частотой вакцинации мужчин. Эксперты рекомендуют вакцинацию мужчин в разрешенном возрастном диапазоне. Авторы считают, что вакцинация мужчин в рекомендованном возрасте может уменьшить различия в частоте оральных папилломавирусных инфекций среди обоих полов.

Источник: medvestnik.ru

Дексаметазон не повышал риск послеоперационных инфекционных осложнений

Риск послеоперационных инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ) при применении дексаметазона сопоставим с плацебо. Таковы выводы крупного

сравнительного исследования с участием 8880 человек на базе госпиталей в Австралии, Гонконге, Южной Африке, Новой Зеландии.

Представлены результаты международного рандомизированного многоцентрового проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PADDI (Perioperative Administration of Dexamethasone and Infection Trial), в котором оценивались ИОХВ после применения дексаметазона и плацебо. Препарат не повышает риск инфекционных осложнений.

Инфекции в области хирургического вмешательства встречаются у 12% пациентов, перенесших операцию. Осложнения, вызванные ИОХВ, приводят к росту заболеваемости и смертности, увеличению продолжительности пребывания в больнице и несут связанные с этим расходы до 10 млрд долл. в год.

Целью исследования было подтвердить или опровергнуть безопасность введения 8 мг дексаметазона взрослым пациентам, которым проводятся хирургические процедуры с разрезом кожного покрова не менее 5 см, продолжительностью не менее двух часов с последующим пребыванием в стационаре не менее одной ночи после операции.

Первичные исходы оценивали наличие инфекции в области хирургического вмешательства в течение 30 дней после операции. Дополнительно анализировали возникновение эпизодов тошноты и рвоты, качество аналгезии, частоту хронической послеоперационной боли, продолжительность пребывания в больнице, воспалительные реакции, изменение уровня глюкозы, возникновение инфекций в месте, отличном от места операции, частоту сепсиса и расхождения операционных ран.

В исследовании участвовали 8725 пациентов (4372 в группе дексаметазона и 4353 в группе плацебо), из которых 13,2% (576 и 572 соответственно) страдали сахарным диабетом. Из 8678 участников, включенных в первичный анализ, инфекция в области хирургического вмешательства возникла у 8,1% (354 из 4350) в группе дексаметазона, и у 9,1% (394 из 4328), получавших плацебо.

Послеоперационная тошнота и рвота в первые 24 часа после операции возникли у 42,2% принимавших дексаметазон и у 53,9% – в группе плацебо. Гипергликемические события у пациентов без диабета произошли у 22 из 3787 (0,6%) лиц в группе дексаметазона и у 6 из 3776 (0,2%) – в группе плацебо.

Исследователи пришли к выводу, что дексаметазон не повышает частоту инфекций в области хирургического вмешательства в течение 30 дней после операции.

Источник: medvestnik.ru

Какой биомаркер может помочь дифференцировать РПЖ и ДГПЖ?

Выявленные новые биомаркеры могут значительно повысить возможности дифференцирования рака предстательной железы (РПЖ) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Прогнозирование РПЖ в первичном звене здравоохранения обычно основывается на уровне общего простатспецифического антигена (ПСА) и результатах пальцевого ректального исследования. Однако этим тестам не хватает чувствительности и специфичности, что приводит к чрезмерной диагностике заболевания и ненужным биопсиям. Отсутствие эффективных неинвазивных биомаркеров для дифференциации РПЖ и ДГПЖ вызывает серьезную озабоченность для здоровья мужчин во всем мире. Чтобы улучшить диагностические возможности существующих неинвазивных биомаркеров РПЖ, была использована ненаправленная метаболомика на основе газовой хромато-масс-спектрометрии для анализа образцов плазмы.

В исследовании участвовали 41 пациент с РПЖ и 38 пациентов с ДГПЖ из контрольной группы. Для скрининга дифференциальных метаболитов между РПЖ и ДГПЖ были выполнены как одномерный, так и многомерный статистические анализы с последующим выбором потенциальных биомаркеров с помощью машинного обучения. Выбранные кандидаты в биомаркеры были затем проверены с помощью целевого анализа и данных исследования транскриптома.

Результаты показали, что метаболизм 12 веществ значительно различается в случаях РПЖ и ДГПЖ, а три метаболита, включая L-серин, мио-инозитол и декановую кислоту, могут быть потенциальными биомаркерами для дифференциальной диагностики РПЖ и ДГПЖ. Анализ ROC-кривой показал, что участие трех потенциальных биомаркеров увеличило значение площади под кривой связанного и общего ПСА с 0,542 и 0,592 до 0,781 соответственно.

Таким образом, был сделан вывод, что применение L-серина, мио-инозитола и декановой кислоты может в значительной степени улучшить диагностические возможности обычно используемых в клинике неинвазивных биомаркеров для дифференциации РПЖ от ДГПЖ.

Источник: uroweb.ru

С. Сальчіччія, М.Л. Айзенберг, М. Merri, С. Лай, С.М. Мастосянні, П. Паскуллі, Сіарді та ін.,
Кафедра здоров'я матері, дитини та урології; Кафедра трансляційної та прецизійної медицини; Кафедра охорони здоров'я та інфекційних хвороб Римського університету «Салієнца», Італія;
Кафедра урології Медичної школи Стенфордського університету, США

Вплив тестостерону на тривалість збереження позитивного результату ПЛР-тесту на COVID-19 у чоловіків

З'являється дедалі більше доказів того, що тестостерон може впливати майже на всі клітини, які беруть участь в імунній відповіді як при бактеріальних, так і при вірусних інфекціях. Подібні властивості тестостерону можуть пояснити більшу сприйнятливості чоловіків до інфекцій, включаючи COVID-19. У статті представлено результати дослідження, присвяченого вивченню прогностичної ролі рівня загального тестостерону сироватки крові у визначенні часу, необхідного для отримання негативного тесту на COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів.
Ключові слова: COVID-19, загальний тестостерон, полімеразна ланцюгова реакція, позитивний тест на COVID-19.

Пандемія COVID-19 підірвала функціонування системи охорони здоров'я у всьому світі [1]. Від початку пандемії було показано, що клінічна картина у пацієнтів з інфекцією COVID-19 варіює від безсимптомного до вкрай тяжкого перебігу інфекції з летальним кінцем [3]. Кілька факторів ризику, включаючи вік, супутні захворювання та стать, стали предметом вивчення для пояснення цієї мінливості клінічних проявів [4, 5]. Дослідження вказують на те, що чоловіча стать та старший вік є важливими факторами ризику тяжкої інфекції COVID-19, і припускають, що певні гормони можуть відігравати роль як у сприйнятливості до інфекції, так і в тяжкості її клінічного перебігу [6]. За деякими даними, тестостерон може впливати на всі клітини, які беруть участь в імунній відповіді, що може пояснити більшу схильність чоловіків до інфекцій, включаючи COVID-19 [7-9]. Дійсно, попередній клінічний досвід у пацієнтів з інфекцією COVID-19 показав, що рівень тестостерону був значно нижчим у пацієнтів із більш тяжким клінічним перебігом захворювання [10, 11], що свідчить про роль тестостерону в імунній відповіді на COVID-19 [12-14]. Фактори ризику тяжкості COVID-19 були оцінені в багатьох дослідженнях, а от вивчення факторів, які впливають на вірусний кліренс, майже не проводилося, хоча знання тривалості збереження позитивного результату тестування на COVID-19 є вирішальним фактором для стратегії епідеміологічного контролю.

Мета дослідження — оцінити зв'язок між рівнем загального тестостерону у сироватці крові чоловіків та тривалістю збереження позитивного результату тесту на вірус SARS-CoV-2 серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19.

Матеріали та методи

Після затвердження Радою з інституційного огляду автори провели ретроспективний аналіз проспективно підтримуваної бази даних пацієнтів, які були госпіталізовані через інфекцію COVID-19 у період із березня по червень 2020 року. У дослідженні взяли участь пацієнти, які мали на момент госпіталізації позитивний результат ПЛР-тесту на SARS-CoV-2 (полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією, Reverse Transcription PCR [RT-PCR]). Щоденне ПЛР-тестування (інтервал відбору проб ≥ 1 день) проводили протягом усього періоду перебування в лікарні. Тривалість збереження позитивного результату тесту на COVID-19 визначалася як часовий проміжок між першим підтверджуючим результатом при надходженні та двома послідовними днями з негативними результатами ПЛР-тесту.

Результати

Пацієнти ($n=25$) із середнім віком 70 років (міжквартильний розмах (IQR): 57-78) та середнім значенням індексу коморбідності Чарльсона з урахуванням віку (ACCI) 3 (IQR: 2-5) підлягали остаточного аналізу. Медіана тривалості збереження позитивного результату ПЛР для всієї когорти становила 20 днів (IQR, 16-26). Пацієнтів, які при госпіталізації потребували інвазивної оксигенації (киснева маска, $n=9$; СРАР (постійний позитивний тиск у дихальних шляхах), $n=7$), мали значно більшу середню тривалість збереження позитивного результату ПЛР-тесту (25 днів, IQR: 19-35 проти 12 днів,

IQR: 10-19, $p=0,001$) та нижчий середній рівень загального тестостерону у сироватці крові (2,64 нг/мл, IQR: 1,56-2,99 проти 5,4 нг/мл, IQR: 4,47-5,56, $p=0,011$). Залежність між рівнем загального тестостерону у сироватці крові та тривалістю збереження позитивного результату ПЛР-тесту на COVID-19 представлена на рисунку.

Слід зазначити, що як потреба в кисневій підтримці, так і зниження рівня загального тестостерону у сироватці крові були пов'язані з більш тривалим часом до отримання негативного результату ПЛР-тесту (середня тривалість збереження позитивного результату: 27,8 дня, 95% довірчий інтервал (ДІ) 22,2-33,2 проти 14,1 дня, 95% ДІ 10-18,2, $p=0,001$; 29,2 дня, 95% ДІ 22,5-35,9 проти 16 днів, 95% ДІ 12,9-19,2, $p=0,001$ відповідно).

Подібним чином однофакторна модель регресії Кокса підтвердила серед усіх перевірених коваріат, що потреба в кисневій підтримці (O_2), найвищі значення інтерлейкіну 6 (IL-6) (тобто 90 пг/мл), а також підвищення рівня загального тестостерону (ЗТ) були пов'язані зі значно коротшою тривалістю збереження позитивного ПЛР (відношення ризиків [HR] O_2 : 0,23, 95% ДІ 0,19-0,59, HR IL-6: 0,25, 0,11-0,90 та HR ЗТ: 1,47 95% ДІ: 1,11-1,94). Крім того, було виявлено, що підвищення рівня загального тестостерону було пов'язане з коротшою тривалістю позитивного результату ПЛР, навіть з урахуванням конкретних клініко-демографічних факторів, таких як ACCI, артеріальна гіпертензія в анамнезі, дисліпідемія та тютюнопаління (скориговане відношення ризиків: 1,34, 95% ДІ 1,02-1,88, $p=0,035$). Імовірність більшої тривалості збереження позитивного ПЛР-тесту (тобто більше, ніж медіана у 20 днів) мала лінійний зворотний зв'язок зі збільшенням значень загального тестостерону та IL-6 у сироватці крові.

Обговорення

На сьогодні лише декілька досліджень зосереджували увагу на тривалості збереження позитивного результату ПЛР-тесту при інфікуванні SARS-CoV-2 [15]. Описано, що ПЛР-тест на COVID-19 може бути позитивним протягом інтервалу від 10 до 60 днів після появи симптомів захворювання [16, 17]. Вік є значущим фактором ризику більш тривалого збереження позитивного результату ПЛР-тесту [21, 22], що, як було показано в дослідженнях, також пов'язано з більш тяжким

перебігом захворювання [19, 21, 23]. У даному дослідженні це також було підтверджено, оскільки у пацієнтів, які потребували кисневої підтримки — тобто перебували у більш тяжкому стані, позитивний результат ПЛР-тесту зберігався значно довше, ніж в інших. Також дане дослідження показало, що підвищення рівня загального тестостерону у сироватці крові було незалежно пов'язане з коротшою тривалістю позитивного результату ПЛР-тесту (HR 1,34, 95% ДІ 1,02-1,88).

Останнім часом тестостерону приділяється багато уваги, особливо в контексті пандемії COVID-19, враховуючи його вплив на загальний стан здоров'я та модуляцію трансмембранної сериної протеази 2 (TMPRSS2), яка відіграє ключову роль у проникненні вірусу SARS-CoV-2 в епітеліальні клітини дихальних шляхів [24, 25]. TMPRSS2 експресується в епітелії передміхурової залози і регулюється рецептором андрогена [26]. З огляду на це було висунуто гіпотезу про ключову роль тестостерону в перебігу COVID-19 й запропоновано терапію андрогенної депривації у пацієнтів з цією інфекцією [27, 28]. Незважаючи на модулюючу дію тестостерону на TMPRSS2, наявні на даний час дані демонструють суперечливі результати [29, 30]. Попередній досвід показав, що низький рівень тестостерону був незалежно пов'язаний із гіршим загальним станом здоров'я чоловіків та клінічним фенотипом COVID-19, потребою у госпіталізації до відділення інтенсивної терапії та смертністю [10, 11, 30-35]. Більше того, було виявлено зворотну кореляцію між рівнем тестостерону та рівнями IL-6 [11], що вказувало на важливу роль тестостерону у перебігу захворювання як на ранніх, так і на пізніх стадіях [8]. Також було висунуто гіпотезу, що тестостерон може відігравати двобічну роль у патогенезі COVID-19. На ранній стадії імуносупресивна дія тестостерону може пояснити більшу сприйнятливості чоловіків до інфекції порівняно із жінками всіх вікових груп. При інфекції у літніх чоловіків, що часто мають тяжкий перебіг захворювання, нижчий рівень тестостерону, зумовлений віком, може бути пов'язаний зі зниженням імуносупресивного впливу на цитокіновий шторм [8].

З огляду на попередні докази ролі тестостерону у клінічному перебігу COVID-19, у цьому дослідженні була підтверджена гіпотеза, що тестостерон також може впливати на тривалість збереження позитивного результату ПЛР-тесту. Середній рівень загального тестостерону у сироватці крові пацієнтів із більш тривалим збереженням позитивного результату ПЛР становив 2,64 нг/мл, IQR 1,56-2,99 проти 5,4 нг/мл, IQR 4,47-5,56 у групі з коротшим часом до отримання негативного ПЛР-тесту ($p=0,011$).

Наведені дані дозволяють припустити, що рівень загального тестостерону може впливати на тривалість збереження позитивного результату ПЛР-тесту на COVID-19. Таким чином, визначення сироваткового тестостерону дозволяє прогнозувати вірусний кліренс, тому може бути цінним інструментом у боротьбі з пандемією. Зокрема, більш високі вихідні рівні загального тестостерону у пацієнтів чоловічої статі з COVID-19 під час госпіталізації асоціюються з коротшим періодом отримання позитивного результату ПЛР-тесту, а отже, і менш тривалим вірусним кліренсом. Необхідні подальші дослідження для більшого розуміння ролі тестостерону в патогенезі COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анастасія Романова**

Реферативний огляд за матеріалами: Salicci S. et al. Modeling the contribution of male testosterone levels to the duration of positive COVID testing among hospitalized male COVID-19 patients. Diagnostics 2021, 11, 581.

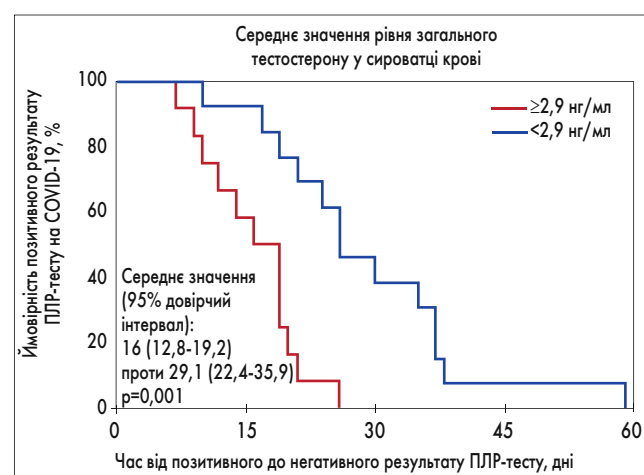


Рис. Залежність тривалості збереження позитивного результату ПЛР-тесту на COVID-19 від рівня загального тестостерону у сироватці крові

Низький рівень тестостерону у чоловіків асоціюється з високим ризиком тяжкого перебігу COVID-19

У статті представлено огляд результатів дослідження Dhindsa, Zhang, McPhaul et al., у якому було розглянуто зв'язок між концентрацією тестостерону й деяких інших гормонів та тяжкістю перебігу COVID-19. За даними дослідження встановлено, що низька концентрація тестостерону асоціюється із тяжким перебігом захворювання на COVID-19. **Ключові слова:** концентрація тестостерону, тяжка форма COVID-19.

Чоловіча стать є фактором ризику щодо тяжкого перебігу COVID-19. Досі не встановлено, чи впливає на цю схильність концентрація у крові статевих гормонів.

Мета роботи — дослідити зв'язок між концентраціями сироваткового тестостерону, естрадіолу й інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1, вміст якого регулюють сигнальні зміни рівня статевих гормонів) та тяжкістю перебігу COVID-19.

Основні тези

Чи впливає концентрація в крові статевих гормонів на тяжкість захворювання у осіб із COVID-19?

Під час когортного дослідження, у якому брали участь 152 пацієнти із COVID-19, у тому числі 143 особи, які отримували стаціонарне лікування, вчені визначали в них концентрації у крові тестостерону і запальних цитокінів на момент госпіталізації і на 3-й день лікування. Було встановлено обернено пропорційний зв'язок між зазначеними концентраціями у пацієнтів чоловічої статі на відміну від жінок. За даними

транскрипційного профілювання циркулюючих моноклеарних клітин у пацієнтів, які потребували інтенсивного лікування, виявлено підвищену регуляцію гормонів сигнальних шляхів на відміну від осіб із легкою формою захворювання.

На підставі отриманих висновків можна припустити, що низькі концентрації тестостерону впливають на механізм формування несприятливого перебігу COVID-19 у чоловіків. Для перевірки цієї гіпотези необхідні подальші клінічні випробування.

Коронавірусні захворювання становили основну проблему охорони здоров'я протягом останніх двох десятиліть, починаючи з пандемії коронавірусу, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV), у 2002-2003 рр., продовжуючи епідемією коронавірусу, що викликає близькосхідний респіраторний синдром (MERS-CoV), у Росії у 2012 р., та завершуючи теперішньою пандемією інфекції COVID-19. Через унікальне поєднання контагіозності та летальності COVID-19 суттєво вплинув на суспільне здоров'я. За статистикою,

серед пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, було більше чоловіків, ніж жінок (Pechham et al., 2020). Враховуючи статевий диморфізм пацієнтів, можна припустити, що чоловічий статевий гормон тестостерон є фактором ризику, пов'язаним із тяжкістю перебігу COVID-19, а естроген, відповідно, — захисним фактором (Wadman et al., 2020). Однак концентрація тестостерону — показник, що значно коливається у різних чоловіків і залежить від біологічних особливостей організму та дії патологічних стресових факторів (Dhindsa et al., 2018; Tajar et al., 2010). Автори дослідили зв'язок між концентраціями сироваткового тестостерону, естрадіолу, ІФР-1 та тяжкістю COVID-19 і вмістом запальних маркерів. Крім того, секвенувавши РНК у периферичних моноцитах, дослідники вивчали сигнальні шляхи, щоб встановити механізм гормон-опосередкованої сигналізації на клітинному рівні.

Результати

Серед 152 пацієнтів (90 [59,2%] чоловіків; 62 [40,8%] жінок; середній вік [середньоквадратичне відхилення, SD]: 63 [16] роки) із COVID-19, що послідовно зверталися по медичну допомогу, стаціонарне лікування отримували 143 (94,1%) пацієнти. Під час перебування у стаціонарі померло 37 (24,3%) пацієнтів.

Статеві гормони та ІФР-1

Серед 90 чоловіків із COVID-19 84 особи отримували стаціонарне лікування, а 66 хворих мали тяжку форму COVID-19. Чоловіки із тяжким перебігом COVID-19 були старшими (середній вік [SD]: 68 [11] років проти 55 [15] років; $p < 0,001$) та мали більше супутніх захворювань (середній показник [міжквартильний діапазон, IQR] індексу коморбідності Гаррісона становив 3 [2-4] проти 2 [0-3]; $p = 0,02$). Індекс маси тіла (ІМТ) у них був нижчим, і, можливо, це свідчить про саркопенію, зумовлену віком та супутніми захворюваннями. Серед чоловіків із тяжкою формою COVID-19 25 (37,9%) осіб померли. Медіанні (IQR) концентрації

тестостерону у чоловіків із тяжкою формою COVID-19 були на 64,9% нижчими, ніж у чоловіків із легким COVID-19, на момент госпіталізації (53 [18-114] нг/дл проти 151 [95-217] нг/дл; $p = 0,008$), на 82,9% — на 3-й день лікування (19 [6-68] нг/дл проти 111 [49-274] нг/дл; $p = 0,006$) та на 84,1% — на 7-й день (20 [12-93] нг/дл проти 126 [70-221] нг/дл; $p = 0,02$). На відміну від цих показників концентрація естрадіолу та ІФР-1 в обох групах не відрізнялася, відношення естрадіолу до тестостерону було вищим у чоловіків із тяжким COVID-19 на 0-й, 3-й та 7-й дні.

Із 66 чоловіків із тяжкою формою COVID-19 31 особа мала тяжкий перебіг на момент госпіталізації, а у 35 чоловіків тяжке захворювання виникло під час перебування в лікарні після медіанного періоду (IQR), що становив 2 (1-3) дні. Медіанні концентрації тестостерону (IQR) на момент госпіталізації були вищими серед чоловіків, у яких ніколи не виникало тяжкого COVID-19 (151 [95-217] нг/дл), ніж серед чоловіків, у яких тяжкий COVID-19 був діагностований на момент госпіталізації (48 [12-167] нг/дл; $p = 0,003$) або виник пізніше, під час стаціонарного лікування (65 [41-107] нг/дл; $p = 0,009$). Крім того, медіанні (IQR) концентрації тестостерону були вищими у чоловіків, які ніколи не мали тяжкого COVID-19, порівняно із чоловіками інших двох груп на 3-й день (відсутність тяжкої форми COVID-19: 111 [49-274] нг/дл; тяжкий COVID-19 на момент звернення до лікаря: 18 [7-37] нг/дл; $p = 0,002$; тяжкий COVID-19 виник пізніше: 32 [7-98] нг/дл; $p = 0,007$) та 7-й день (відсутність тяжкої форми COVID-19: 180 [71-229] нг/дл; тяжкий COVID-19 на момент звернення до лікаря: 43 [15-104] нг/дл; $p = 0,04$; тяжкий COVID-19 виник пізніше: 19 [12-43] нг/дл; $p = 0,03$) (рисунок).

Чоловіки, які потребували госпіталізації у ВІТ або штучної вентиляції легень (ШВЛ), та пацієнти, які померли, мали нижчі концентрації тестостерону, ніж чоловіки із кращими результатами лікування. До прикладу, медіанна (IQR) концентрація тестостерону на момент госпіталізації становила 49 (17-109) нг/дл серед чоловіків, які потребували госпіталізації у ВІТ, на відміну від 142 (83-221) нг/дл серед пацієнтів, які її не потребували ($p < 0,001$). Серед чоловіків, які потребували ШВЛ, цей показник становив 38 (10-84) нг/дл, на відміну від 104 (49-205) нг/дл серед осіб, які її не потребували ($p < 0,001$). Серед чоловіків, які померли, медіанна концентрація тестостерону становила

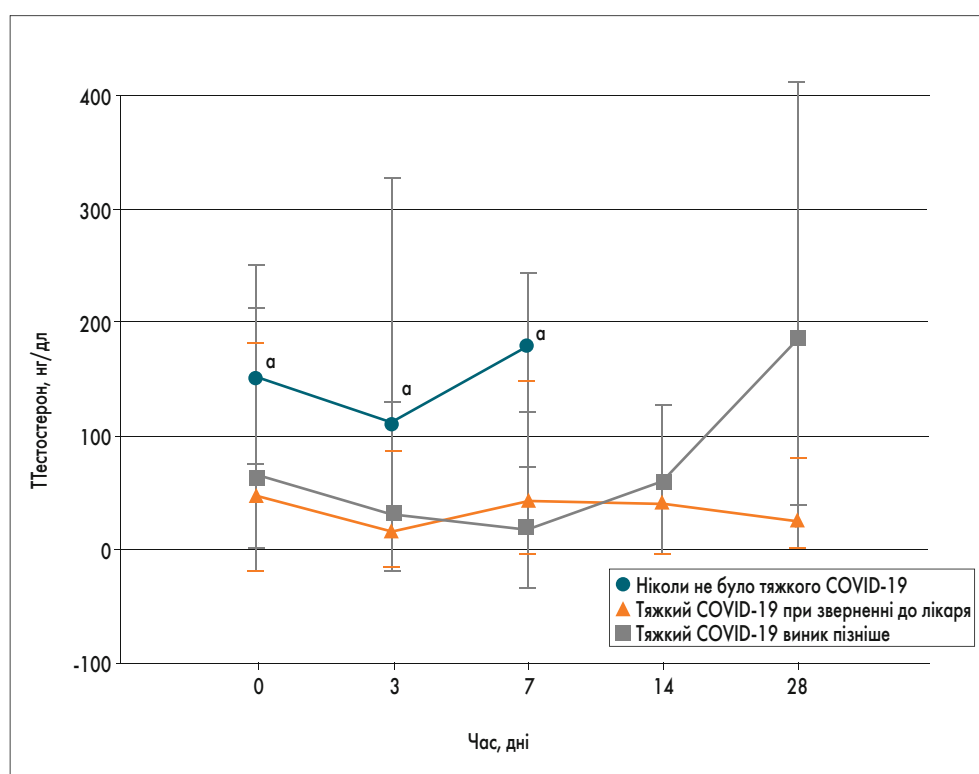


Рис. Концентрація тестостерону у чоловіків

42 (15-76) нг/дл проти 108 (49-203) нг/дл серед чоловіків, які вижили ($p=0,007$). Концентрації естрадіолу або ІФР-1 суттєво не відрізнялися ані на початку дослідження, ані протягом перебування в лікарні, незалежно від отримання пацієнтом інтенсивної терапії, застосування ШВЛ або показника смертності. Медіана (IQR) відношення естрадіолу до тестостерону була вищою на момент госпіталізації у чоловіків, які потребували інтенсивної терапії (3,4% [1,4-2,5%] проти 0,9% [0,6-1,9%]; $p<0,001$), чоловіків, які потребували ШВЛ (5,9% [2,0-185,5%] проти 1,4% [0,7-2,9%]; $p=0,001$), а також чоловіків, які померли (3,2% [1,7-2,7%] проти 1,3% [0,6-3,2%]; $p=0,009$). Порівняння проводили з чоловіками, які не мали таких результатів.

За даними багатофакторного логістичного регресійного аналізу, у якому враховано вік, ІМТ, індекс коморбідності Гаррісона, анамнез куріння та расу, встановлено, що концентрація тестостерону на 0-й день пов'язана (обернено пропорційна) із ймовірністю мати тяжкий COVID-19 (відношення шансів [OR] 0,11; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,02-0,59; $h=0,02$), госпіталізацією до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) (OR 0,15; 95% ДІ 0,04-0,57; $p=0,007$) та застосуванням ШВЛ (OR 0,29; 95% ДІ 0,11-0,81; $p=0,01$).

Досліджувана популяція охоплювала 24 чоловіків, у яких ніколи не було тяжкого COVID-19, 31 чоловіка, який мав тяжкий COVID-19 при зверненні до лікаря, та 35 чоловіків, у яких тяжкий COVID-19 виник під час перебування в лікарні. У групі осіб, де ніхто не мав тяжкого COVID-19, жоден пацієнт не залишався у лікарні понад 7 днів.

^aМедіанні (IQR) концентрації тестостерону у групі, яка ніколи не мала тяжкого COVID-19, були значно вищими, ніж у чоловіків в інших групах на 0-й, 3-й та 7-й дні (рисунок).

Зв'язок статевих гормонів та ІФР-1 із запальними цитокінами

Дослідники визначили концентрацію у сироватці крові 35 медіаторів

запалення та С-реактивного білка (СРБ) на 0-й день у 88 пацієнтів. Концентрації цитокінів у чоловіків та жінок суттєво не відрізнялись. Після коригування на вік, ІМТ, індекс коморбідності Гаррісона та багаторазове тестування чоловіки із тяжким COVID-19 мали вищі медіанні (IQR) концентрації сироваткового інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) (61 [29-302] пг/мл проти 26 [9-57] 4 пг/мл; $p=0,003$) та гепаточитарного фактора росту (ГФР; 994 [383-2308] пг/мл проти 330 [190-467] пг/мл; $p=0,002$) порівняно із чоловіками без тяжкого перебігу COVID-19. Крім того, чоловіки, які потребували ШВЛ, мали вищу медіанну (IQR) концентрацію антагоніста рецептора ІЛ-1 (270 [136-1101] пг/мл проти 95 [54-201] пг/мл; $p<0,001$), ІЛ-10 (43 [20-130] пг/мл проти 20 [8-50] пг/мл; $p=0,001$), протеїну хемоатрактанту моноцитів 1 (ПХМ-1; 1071 [461-1686] пг/мл проти 364 [215-751] пг/мл; $p=0,009$) і гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (37 [14-298] пг/мл проти 15 [8-32] пг/мл; $p<0,001$). У чоловіків, які вижили, та в осіб, що померли, концентрації цитокінів суттєво не відрізнялись. Медіанні (IQR) концентрації СРБ були вищими у чоловіків, які потребували ШВЛ (21,6 [15,1-26,6] мг/дл проти 7,6 [3,7-16,7] мг/дл [для перетворення у мг/л показник слід помножити на 10]; $p=0,006$) або лікування у ВІТ (17,3 [7,6-24,1] мг/дл проти 6,2 [2,1-10,1] мг/дл; $p=0,004$).

За даними багатофакторного лінійно-регресійного аналізу з використанням змінних віку, ІМТ та індексу коморбідності Гаррісона на 0-й день концентрації тестостерону були обернено пропорційні концентраціям ІЛ-6 ($\beta = -0,43$; 95% ДІ від -0,52 до -0,17; $p<0,001$), СРБ ($\beta = -0,38$; 95% ДІ від -0,78, до -0,16; $p=0,004$), антагоніста рецептора ІЛ-1 ($\beta = -0,29$; 95% ДІ від -0,64 до -0,06; $p=0,02$), ГФР ($\beta = -0,46$; 95% ДІ від -0,69 до -0,25; $p<0,001$) та інтерферон- γ -індукованого білка 10 ($\beta = -0,32$; 95% ДІ від -0,62 до -0,10; $p=0,007$). Найнижчі концентрації тестостерону (тобто отримані на 3-й день) були обернено пропорційні концентраціям ІЛ-6 ($\beta = -0,55$; 95% ДІ від -0,87 до -0,31; $p<0,001$), антагоніста

рецептора ІЛ-1 ($\beta = -0,39$; 95% ДІ -1,04, -0,05; $p=0,009$), рецептора ІЛ-2 ($\beta = -0,53$; 95% ДІ від -1,14 до -0,42; $p<0,001$), ГФР ($\beta = -0,54$; 95% ДІ від -0,92 до -0,30; $p<0,001$), ПХМ-1 ($\beta = -0,46$; 95% ДІ від -1,20 до -0,30; $p=0,002$) та інтерферон- γ -індукованого монокіна ($\beta = -0,41$; 95% ДІ, від -1,13 до -0,20; $p=0,006$).

Обговорення

За даними цього когортного дослідження, у чоловіків із тяжким перебігом COVID-19 концентрація тестостерону була приблизно на 65-85% нижчою, ніж в осіб із легшим перебігом захворювання, і ця різниця не залежала від інших відомих факторів ризику, пов'язаних із тяжкістю COVID-19, зокрема віку, ІМТ, супутніх захворювань, куріння та раси. Слід зазначити, що зіставно низькі концентрації тестостерону виявлено й у чоловіків, у яких тяжка форма COVID-19 виникла під час перебування в лікарні, і в осіб, які мали тяжку форму захворювання на момент госпіталізації, на відміну від чоловіків із легшим перебігом COVID-19. На підставі цього встановлено, що тестостерон є маркером тяжкого і прогресуючого захворювання на COVID-19. За даними епідеміологічних досліджень у чоловіків не виявлено вищого ризику зараження COVID-19, але у них є більша ймовірність виникнення тяжкої хвороби після інфікування, ніж у жінок. **За результатами цього дослідження, на відміну від загальноприйнятої гіпотези, зростання концентрації тестостерону не може підвищувати тяжкість COVID-19 в особи будь-якої статі. Навпаки, високий рівень тестостерону, ймовірно, сприяє кращому прогнозу захворювання у чоловіків.**

Дослідникам не вдалося визначити, чи є тестостерон маркером або медіатором, пов'язаним із тяжкістю COVID-19. Концентрація тестостерону у сироватці крові досліджуваних пацієнтів до початку захворювання теж була невідомою. Оскільки пацієнти звернулися по медичну допомогу із симптомами інфекції, можна припустити, що на момент госпіталізації у них різко знизилася концентрація

тестостерону порівняно із вихідним показником. Крім того, можливо, що чоловіки із тяжкою формою COVID-19 мали постійно нижчі від норми концентрації тестостерону ще до хвороби. У чоловіків із хронічно низьким рівнем тестостерону виявлено нижчу м'язову масу і силу. Цей фактор може сприяти зменшенню ємності легень та виникненню потреби у ШВЛ (Mohan et al., 2015; Mousavi et al., 2012; Svartberg et al., 2007). Він може також зумовлювати зв'язок між нижчими концентраціями тестостерону та більш несприятливим прогнозом захворювання в досліджуваних пацієнтів.

У майбутніх дослідженнях слід довести, чи є у чоловіка вищий ризик виникнення тяжкого COVID-19, якщо до зараження його концентрація тестостерону була нижчою від контрольних значень. Якщо дане припущення підтвердиться, буде встановлено медіанне значення тестостерону для перебігу COVID-19. Тоді можна буде припустити, що довготривале лікування тестостероном запобігає зниженню функції дихання при захворюваннях дихальної системи та гострих інфекціях, що уражають дихальні шляхи.

Висновки

За даними цього одноцентрового когортного дослідження пацієнтів із COVID-19 встановлено, що зниження концентрації тестостерону та підвищення відношення рівня естрадіолу до тестостерону під час стаціонарного лікування впливає на тяжкість захворювання, вираженість запалення та смертність у чоловіків із COVID-19. Відповідно до отриманих даних, чоловікам із тяжкою формою COVID-19 слід призначати з обережністю антагоністи тестостерону або речовини, що мають естрогенподібний ефект.

Підготувала **Анна Сакалош**

За матеріалами: Dhindsa S., Zhang N., McPhaul M.J., Wu Z., Ghoshal A.K., Erlich E.C. et al. Association of circulating sex hormones with inflammation and disease severity in patients with COVID-19. JAMA Netw Open. 2021;4(5):e2111398. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11398.



Замісна гормональна терапія тестостероном: фокус на імунні реакції, протиріччя та клінічні наслідки для пацієнтів із COVID-19

Огляд новітніх даних

Ключові положення

Імуносупресивна дія тестостерону може пояснити більшу схильність чоловіків до інфекції порівняно із жінками в усіх вікових групах.

У літніх чоловіків, у яких часто розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром, нижчий рівень тестостерону, пов'язаний із віком, може бути причиною зниження імуносупресивного ефекту, а отже, більш вираженої цитокинової відповіді.

Поточні дані вказують на те, що низький рівень тестостерону у пацієнтів, які перенесли COVID-19, пов'язаний із більш тяжким клінічним перебігом захворювання та вищою вірогідністю госпіталізації у відділення інтенсивної терапії.

Імовірно, андроген-деприваційна терапія буде протипоказана критично хворим, оскільки блокування імунодепресивного впливу циркулюючого тестостерону може посилити синдром вивільнення цитокінів.

- Вплив низького рівня тестостерону на імунну систему може пояснити вищу частоту смертності у чоловіків із COVID-19.
- Низький рівень тестостерону може відігравати захисну роль, зменшуючи сприйнятливості до вірусу COVID-19, але при запущеній інфекції є причиною погіршення клінічного перебігу захворювання.

За матеріалами: Salciccia S. et al. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism 2021;12:1-8.

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, **Ю.М. Гурженко**, д. мед. н., професор,
В.В. Спиридоненко, к. мед. н., доцент, ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Постковідний синдром в андрології

COVID-19 не зникає безслідно, залишаючи певний відсоток ускладнень, які прийнято називати постковідними (синдром «постковідної втоми»). Останні часто демонструють поліорганність, із переважним ураженням судинної та нервової тканин різних систем організму людини, у тому числі й сечостатевої. Надвисокий стресовий рівень виступає провідним чинником етіологічного фактора так званого постковідного синдрому в урологічних хворих, переважна частка якого буде складатися з емоційно-тривожних розладів. У даному клінічному матеріалі автори приділили увагу постковідним урологічним та андрологічним порушенням у чоловіків і дослідили причинно-наслідкові зв'язки між ними та COVID-19.
Ключові слова: COVID-19, вірусна пандемія COVID-19, постковідний синдром в андрології, сексуальні порушення після COVID-19.

Покращення здоров'я чоловіків є пріоритетним питанням сьогодення, але особливої актуальності воно набуває у популяціях, що мешкають в ареалах із негативним екологічним станом. За даними досліджень, регіони нашої країни мають різний рівень екологічного забруднення, у тому числі й радіаційного, що призвело до погіршення в них показників чоловічого репродуктивного здоров'я [1]. Формування наслідків екопатологічних впливів на чоловічу репродуктивну систему у вигляді підвищених ризиків розвитку хронічних запальних захворювань простато-везикулярного комплексу (ПВК) та пригнічення андрогенної функції є актуальною проблемою, що призводить до моделювання коморбідних факторів і потребує певних соціальних кроків (розвиток профілактичного напрямку лікування, відновлення заходів диспансерного спостереження, впровадження соціальних оздоровчих програм, доступ до кваліфікованої та вчасної спеціалізованої медичної допомоги тощо).

Як відомо, із грудня 2019 року світове поширення отримав новий висококонтagioзний коронавірус SARS-CoV-2, що спричинив пандемію, яку Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) класифікувала як «надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я, що викликає міжнародне занепокоєння».

SARS-CoV-2 являє собою раніше невідомий β-коронавірус, виділений із бронхоальвеолярного вмісту пацієнтів із пневмонією невідомого походження у м. Ухань (провінція Хубей, Китай) [2].

Коронавіруси — це велике сімейство вірусів, деякі з яких можуть викликати хвороби людей (тяжкий гострий респіраторний синдром [SARS], близькосхідний респіраторний синдром [MERS]), а інші циркулюють серед ссавців і птахів. Коронавіруси тварин і птахів досить рідко можуть переходити, а потім поширюватися поміж людьми (SARS, MERS).

SARS-CoV-2, згідно із класифікацією, вірусологи відносять до сімейства Coronaviridae (підрид Sarbecovirus). Це вже сьомий патогенний для людини коронавірус. Деякі експерти вважають, що вірус є схожим на SARS-коронавіруси кажанів, але їхній генетичний матеріал відрізняється від SARS-CoV і MERS-CoV [3, 4]. Існують два основних штами вірусу SARS-CoV-2 в Китаї (штами L та S). Штам L був більш поширений під час ранніх стадій спалаху в Ухані і теоретично може бути більш агресивним; його релевантність є невідомою і потребує подальших досліджень [4].

Вивчаючи генетичні аспекти коронавірусу, деякі дослідники вказують на те, що SARS-CoV-2 може бути рекомбінантним вірусом між коронавірусом кажанів та коронавірусом невідомого походження [3-6], тому визначення походження SARS-CoV-2 потребує подальших досліджень.

Провідним шляхом інфікування SARS-CoV-2 є повітряно-крапельний, а ключовими факторами передачі — невелика дистанція між людьми, вентиляційний фактор (харчовальні, розважальні, спортивні установи) [7, 8], передача через інфіковану слину та дихальні виділення (краплі, які виділяються інфікованим під час кашлю, чхання, розмови або співу) [7]. Передача вірусу можлива через поверхні із пластику, нержавіючої сталі (життєздатність до 72 год), міді (до 4 год) та картону (до 24 год) [9]. У лікарнях вірус поширюється через повітря та поверхні об'єктів у палатах та відділеннях інтенсивної терапії [10]. Допускається можливість фекально-орального шляху передачі [8], й у дослідженнях фекалій пацієнтів із COVID-19 рівень детекції РНК SARS-CoV-2 складає близько 51% [11]. Феномен передачі SARS-CoV-2 за допомогою різних інших біологічних рідин (зокрема, статевим шляхом або через кров) дотепер встановлений не був [8].

Інфікування SARS-CoV-2 може відбуватися протягом інкубаційного періоду, зазвичай за 1-3 дні до початку виникнення симптомів [7, 12, 13], хоча перебіг захворювання може бути й безсимптомним, а початок його характеризується найбільшим ризиком інфікування [7].

Кількість осіб, яких здатна інфікувати одна захворіла людина, становить близько 2,2-3,3 [14], а рівень вторинного інфікування серед усіх близьких контактів варіює від 0,45 до 3,7% [15, 16].

Класифікація хвороби COVID-19 згідно з головним регулятором медичної допомоги у світі — ВООЗ за тяжкістю протікання [7]:

- I. Легка форма захворювання:
 - відсутність ознак гіпоксії або пневмонії;
 - симптоми у вигляді лихоманки, кашлю, втоми, втрати апетиту, задишки та міалгій. Інші неспецифічні симптоми: біль у горлі, закладеність носа, головний біль, діарея, нудота/блювання та втрата відчуття запаху/смаку;
 - у людей похилого віку та осіб із імуносупресією можуть спостерігатися атипові симптоми (різка втома, зниження уваги, діарея, втрата апетиту, делірій, відсутність лихоманки).

- II. Захворювання помірної тяжкості:
 - клінічні ознаки пневмонії (лихоманка, кашель, задишка, прискорене дихання), але без ознак тяжкої пневмонії, зокрема сатурація киснем за кімнатного повітря (SpO₂) ≥90%.

- III. Тяжка форма захворювання:
 - клінічні ознаки пневмонії (лихоманка, кашель, задишка, прискорене дихання) плюс одне з наступного:
 - частота дихання >30 вдихів/хв;
 - тяжкий респіраторний дистрес-синдром;
 - SpO₂ <90% під час дихання кімнатним повітрям.

- IV. Критичний стан захворювання:
 - наявність гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), сепсису або септичного шоку.

Симптоми фізіологічних адаптаційних змін протягом вагітності та побічних наслідків вагітності (задишка, лихоманка, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту) або інших захворювань (наприклад, малярії) можуть поєднуватися із симптомами COVID-19.

Драматичність ситуації полягає у десятках тисяч смертей, які сталися переважно серед людей похилого віку та тяжко хворих осіб. На теперішній час відомо, що ступінь тяжкості перебігу COVID-19 варіює в широкому діапазоні у різних верств населення: дітей (безсимптомно), дорослих (легкий перебіг) та літніх людей (високий відсоток смертельно критичних випадків). Розвиток цитокінового шторму при COVID-19 у деяких людей похилого віку може спричинити набряки, вірусну пневмонію, гостру дихальну та поліорганну недостатність тощо. На думку науковців, процеси старіння пов'язані із формуванням незначного, але стійкого підвищення рівнів місцевих та системних прозапальних цитокінів. Вважається, що асоціація «прозапальна активність — старіння» зумовлена підвищеним ризиком виникнення цитокінового шторму в деяких пацієнтів похилого віку з тяжкою інфекцією COVID-19 [17].

Сучасні наукові дослідження встановили, що хронічні кардіометаболічні захворювання супроводжуються підвищеним ризиком тяжкого перебігу COVID-19, оскільки складають фон впливу ряду первинних (генетичних, екопатологічних, соціальних) та вторинних (метаболічний синдром, порушення толерантності до глюкози) факторів. Тісна асоціація еректильної дисфункції (ЕД) із метаболічним синдромом є однією із важливих медико-соціальних проблем сьогодення і часто виступає одним із первинних ускладнень COVID-19.

Спостереження за перебігом хвороби встановило, що захворювання на COVID-19 не проходить безслідно, залишаючи певний відсоток ускладнень, які прийнято називати постковідними (синдром «постковідної втоми»). Останні часто демонструють поліорганність, із переважним ураженням судинної та нервової тканин різних

систем організму людини. Безперечним є також і факт підсилення тяжкості функціональних та морфологічних розладів, що існували до початку COVID-19, тому у хворих після гострої фази відзначаються ознаки загострення хронічних захворювань. Уже сьогодні ми маємо негативні прогнози щодо зростання у найближчому майбутньому частоти хронічних нейропсихічних розладів, асоційованих із впливом COVID-19 на центральну нервову та імунну системи.

Постковідні ускладнення з боку андрологічного статусу у чоловіків можна умовно поділити за принципом органного ураження:

I. Ускладнення за принципом виникнення у статевій системі:

- первинні, що виникли у системі без попередньої компрометації;
- вторинні, що виникли на фоні наявних патологічних процесів;
- ускладнення, спричинені впливом медикаментозних факторів.

II. Ускладнення за принципом ураження системи/органа:

- невропатичні (ЕД, синдром хронічного тазового болю, нейрогенні розлади сечовипускання, геніталгія (біль у статевому члені, орхіалгія);
- психогенні (депресивні й тривожні розлади психіки, неврози, ЕД, вегетативна статева дисфункція; астеничний синдром; розлади еякуляції);
- інфекційно-запальні та дисметаболічні (загострення наявних вогнищ інфекції у генітальній сфері; дисбіоз слизових оболонок);
- мікроциркуляторні розлади у ПВК (гемоспермія), у т.ч. як результат медикаментозного впливу на систему згортання крові;
- гермінативні (порушення сперматогенезу різного походження);
- комбіновані стани.

Диференціювання андрологічних порушень, що асоціюються із попередньо перенесеним COVID-19 і мають бути визнані як постковідні ускладнення, є досить складним питанням і потребує розгляду різних індивідуальних особливостей анамнезу та перебігу захворювання. Розгляд кожного клінічного випадку окремо потребує обізнаності у сучасних аспектах етіопатогенезу та клініки ускладнень COVID-19. Особливу увагу слід приділяти впливу ятрогенного фактора, що здатен спричинити функціональні порушення даної системи.

Розвиток так званого SARS-CoV-2-асоційованого ендотеліту є результатом специфічного вірусного впливу на ендотелій судин із мішенню у вигляді рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2 типу (АПФ-2). Спираючись на гіпотезу про наявність тропності вірусу SARS-CoV-2 до ендотелію, який вважається найбільш дифузно представленим ендокринним органом у тілі людини, незаперечним є факт, що саме цей вірус здатен призводити до ендотеліальної дисфункції, зміщення гомеостазу в бік гіперкоагуляції, до імунних реакцій із формуванням цитокінового шторму та утворенням каскаду факторів гіперзапалення. Патофізіологічно такі стани характеризуються вазоконстрикційними змінами, що супроводжуються гіпоксією, ішемією та гострим набряком. Патоморфологічні зміни проявляються венозною й артеріальною



І.І. Горпинченко



Ю.М. Гурженко



В.В. Спиридоненко

мікроангіопатією, мікротромбозами, дифузним ендотеліотом та іншими SARS-CoV-2-асоційованими судинними порушеннями із запальним компонентом. Постковідні ускладнення характеризуються формуванням хронічної тромботичної мікроангіопатії, із стійкими проявами оксидативного стресу та дефіцитом синтезу оксиду азоту ендотеліоцитами у судинній стінці [18-20]. Вищезазначені патологічні феномени здатні спричиняти нові серцево-судинні патології, призводити до протромботичних станів, загострення наявних хвороб, що також стосується й найбільш вразливої судинної системи – кавернозної тканини статевого члена.

SARS-CoV-2 в організмі людини, подібно до інших SARS, зв'язується з рецепторами АПФ-2 [4, 21]. Унікальна структура зв'язувального домену шиповидних глікопротеїнових рецепторів SARS-CoV-2 (які відповідають за проникнення вірусу у клітину-хазяїна) надає потенційно вищу зв'язувальну спорідненість із АПФ-2 у клітині-хазяїні порівняно із SARS-CoV [22]. Механістичні докази щодо інших коронавірусів вказують, що SARS-CoV-2 здатен знижувати кількість АПФ-2, призводячи до надмірного, токсичного накопичення ангіотензину II у плазмі крові, що може спричиняти гострий респіраторний дистрес-синдром і фульмінантний міокардит [23, 24].

Із наукових джерел відомо, що в осіб із дефіцитом вітаміну D перебіг COVID-19 характеризується більш тяжкою формою, і доцільно проводити його компенсацію [25]. У систематичних оглядах наукової літератури та метааналізах зазначається, що застосування вітаміну D є безпечним і може використовуватися як профілактичний засіб [26]. Продуктування рецепторів вітаміну D разом із можливістю трансформації кальциферолу 25(OH)D у його активну форму 1,25(OH)₂D є унікальною здатністю людської імунної системи. Перенесення комплексу рецептора із зв'язаною з ним активною формою 1,25(OH)₂D до клітинного ядра дає можливість запуску експресії цілої низки генів-промоторів, до яких належать регулятори цитокінів та інших прозапальних факторів, а також різних факторів імунної відповіді. Формування кінцевого гормоноподібного продукту – кальцитріолу (1,25(OH)₂D₃) є чинником важливого впливу на стероїдні клітинні рецептори, що зумовлює протизапальний та імуномодуючий ефекти.

У разі контакту з інфекційним вірусним агентом активна форма вітаміну D продукується епітелієм дихальних шляхів, що надає стимулюючої дії генам-регуляторам імунної відповіді та викликає блокування генної активації прозапальних факторів (інтерлейкін [ІЛ] 6, ІЛ-8), які виступають промоторами так званого цитокінового шторму.

Згідно із сучасними даними, визначення плазмового рівня вітаміну D у хворих на COVID-19 є необхідним, оскільки встановлено, що його оптимальний рівень у плазмі крові (не нижче 55 нг/мл) асоціюється із низькими ризиками захворюваності на COVID-19 [27]. Натомість найбільший рівень ускладнень було відзначено у пацієнтів із низькими (<20 нг/мл) плазмовими рівнями вітаміну D [28].

Відомо, що дефіцит вітаміну D є одним із декількох факторів, які пов'язані зі зростанням частоти випадків атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. ЕД, як варіант локальної форми атеросклеротичного ураження судин, має фактори ризику, схожі за етіопатогенезом із такими захворюваннями, як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, а також асоціюється із факторами паління та малорухливого способу життя. Наукові дослідження також вказують на те, що дефіцит вітаміну D впливає на збільшення ризику різних несудинних факторів, які спричиняють ЕД [29]. На підставі сучасних наукових даних на сьогодні вважається, що вітамін D відіграє суттєву роль у підтриманні ерекtilьної функції, хоча це й потребує рандомізованих контрольованих досліджень впливу на велику популяцію, особливо у контексті збільшеної потреби у вітаміні D при COVID-19 [30].

Дискутабельним залишається доцільність призначення препаратів цинку з метою профілактики та лікування ускладнень COVID-19. Існують наукові дані, що застосування препаратів цинку пов'язане зі зниженням захворюваності на пневмонію [31].

Одним із найбільш поширених класичних ускладнень хронічних захворювань чоловічої статевої системи є астенічні розлади різного ступеня, формування яких відбувається за індивідуальним сценарієм. На сьогодні астенічний синдром визнано класичним ускладненням COVID-19, що демонструє свій нейродеструктивний потенціал як під час активної реплікації вірусу SARS-CoV-2, так й у віддаленому постковідному періоді.

Існують негативні прогнози щодо збільшення в найближчому майбутньому випадків хронічних нейропсихічних розладів, асоційованих із впливом COVID-19 на центральну нервову та імунну системи.

Хоча контингент консультативного прийому сексопатолога складають люди різних статей, відсоток чоловіків середнього віку є досить значним, а супутні коморбідні

розлади становлять відповідні ризики для чоловічого здоров'я. Епідеміологічні дослідження вказують на те, що функція імунної системи в осіб похилого віку часто є порушеною, а інфекція SARS-CoV-2 здатна індукувати дисфункціональні розлади різних ланок імунної системи, що характеризуються розвитком інтенсивної прозапальної реакції в організмі хворого та синдрому вивільнення цитокінів (CRS), як було зазначено вище. Перебіг CRS характеризується вивільненням великої кількості ІЛ-6, ІЛ-21, ІЛ-23, TGF-β, що сприяє надлишковому підвищенню рівня Т-хелперів 17 (Th17), які виступають у ролі промотора формування аутоімунного запалення і активатора хронічного запалення у вже сформованих вогнищах.

SARS-CoV-2-асоційований CRS патогенетично характеризується швидкими порушеннями, що полягають в активації коагуляції, зростанні фібринолітичної активності, активації комплементу пектинового шляху та калікреїнінової системи. За таких умов андрологічний статус чоловіка є значно пригніченим й усі його складові характеризуються погіршенням показників.

Природно, що загальна резистентність організму літньої людини до інфекційних факторів є зниженою, із відповідними низькими рівнями вітамінів та мікроелементів у плазмі крові. Призначення хворим на SARS-CoV-2 вітамінів (А, С, D, Е) може сприяти покращенню зазначеної резистентності, оскільки вони здатні до трансформації прозапальної Th17-опосередкованої імунної відповіді, що виникає при аутоімунних захворюваннях, у бік регуляторного фенотипу Т-клітин. Терапія вітамінами має на меті використання їхніх протизапальних й антиоксидантних механізмів для відновлення нормальної функції противірусної імунної системи у хворих на COVID-19 [32]. Незаперечним є факт позитивного впливу вітамінів на андрологічний статус чоловіка.

Постковідний синдром часто проявляється такими поширеними станами, як психосоматичні розлади. Останні характеризують особливості впливу психологічних факторів на виникнення та перебіг соматичних захворювань у вигляді множинних, рецидивних та доволі мінливих епізодів, які відзначаються у терміні понад 2 роки. Генез психосоматичних розладів є маловивченим і складним, а суттю такого стану є неправильна активація автономної нейрорегуляції у відповідь на психічний стресор та подальше афективне (емоційне) напруження, із формуванням реактивації нейроендокринних та імунних факторів. Хронічний вплив таких складових на загальний стан людини спричиняє не тільки розвиток негативних психічних реакцій, а й навіть хромосомні порушення (зменшення довжини тіломерів із активацією процесів старіння), що формує фон потенційної уразливості до хвороб і негативно впливає на андрологічний статус.

До психосоматичних розладів відносять: соматоформні у вигляді органічних неврозів; психогенні (нозогенні); симптоматичну лабільність (стресове загострення хвороби), соматогенні (екзогенні) форми. Такі стани зазвичай характеризуються високою асоціацією з депресивними станами, а останні, у свою чергу, виступають ініціальним фактором психосоматизації, що проявляється андрологічними та сексологічними порушеннями.

Депресивні стани є досить поширеним ускладненням різних соматичних розладів (неврологічної, кардіологічної, гастроентерологічної патології), але в андрологічних пацієнтів вони асоціюються із втратою або порушенням статевих функцій, набуваючи вагомий соціальний значення.

Психосоматичні розлади здатні виступати першими проявами постковідного синдрому з боку андрологічного статусу, спричиняючи формування так званого стану хибного кола соматизації. Останній полягає у формуванні певних умов, коли за наявності хронічної патології ПБК (хронічний простатит) або інших андрологічних захворювань (ЕД, передчасна еякуляція, гіпогонадизм, геніталгія) рівень психічної стресорності спричиняє різкий афективний та нейроендокринний дистрес. Клінічно такі прояви «somatic symptom disorder» мають місце у різних симптомокомплексах: іпохондричний стан, соматизувальний, больовий та недиференційований соматоформний розлад.

Диференціювання первинності таких станів є доволі складним, при цьому велику роль відіграє визначення анамнезу та коректне проведення обстеження специфічними методами. Етапність таких обстежень полягає у розмежуванні суто уроандрологічних методів (клініко-мікробіологічні тести, ультразвукові методи, визначення рівнів гормонів репродукції у плазмі крові, тиреотропного гормону, індексу вільного тестостерону тощо) від нейрофізіологічних (урологічна електронейроміографія), психологічних або психіатричних. Саме своєчасне адекватне обстеження й лікування із задовільними результатами дає змогу запобігти формуванню у хворого комплексу органічного захворювання.

Нами було проведено обстеження 140 чоловіків віком від 28 до 75 років (середній вік – 38,7±3,4 року), які

звернулися зі скаргами на наявність захворювання урогенітальної системи, що виникли (або посилились) після перенесеного COVID-19. Середній термін формування постковідного синдрому в урологічних та андрологічних пацієнтів складав понад 45 діб. Однією з умов формування такого ускладнення був факт COVID-19 середнього або тяжкого ступеня перебігу в анамнезі. Аналіз структури вищезазначених випадків установив урологічне захворювання у 51 особи (вторинне – у 46, первинне – у 5) та андрологічну патологію у 89 осіб (вторинну – у 24, первинну – у 65).

Скарги урологічного характеру полягали у виникненні (або посиленні) симптомів нижніх сечових шляхів у 44 (86,3%) осіб; больового синдрому у проекції над лонном – у 5 (9,8%) хворих, болю у проекції яєчка – у 2 (3,9%) пацієнтів. Випадки сукупності цих скарг відзначалися у 14 (27,4%) осіб.

Причинами звернення пацієнтів із сексологічними скаргами були: зниження ерекtilьної функції – у 41 (46,0%) особи; зниження лібідо – у 67 (75,3%) осіб; розлади еякуляції – у 7 (7,8%) осіб. Супутні стани у вигляді депресивних розладів відзначено у 74 (83,1%) осіб, а випадки сукупності вищезазначених скарг – у 29 (32,6%) осіб.

Обстеження із приводу урологічної патології встановило, що в більшості випадків мав місце рецидив патології, який збігся із сезонним загостренням хронічного захворювання.

Структура урологічної патології за нозологіями була наступною:

- із 51 пацієнта чоловічої статі у 2 (3,9%) осіб встановлено орхіалгію, що виникла у ранньому постковідному періоді (понад 30 діб від останнього епізоду субфебрильної температури), за відсутності попереднього анамнезу;
- із 48 пацієнтів із хронічним простатитом у фазі латентного перебігу в усіх (100%) осіб мався попередній анамнез вказаної нозології;
- із 51 пацієнта у 3 (5,9%) осіб встановлено хронічний простатит у фазі загострення, із попереднім анамнезом цього захворювання.

Вищенаведені дані були отримані за допомогою традиційних методів обстеження (збір скарг, анамнезу, анкетування, виконання класичних клініко-лабораторних досліджень), і вони характеризують цю когорту урологічних хворих із класичним сезонним рецидивом хронічного захворювання ПБК. Факт перенесеного вірусного захворювання COVID-19, а також вищевказана урологічна симптоматика не може бути охарактеризована як специфічний постковідний синдром за недостатності клінічних даних. Але іншим клінічним аспектом, що характеризує хворих із даної когорти, є порушення емоційного стану у вигляді наявності певного відсотка тривожно-депресивних розладів. За даними опитування, у 16 (31,4%) випадках хворі скаржилися на наявність тривоги, яка була зумовлена виключно порушенням емоційним станом пацієнта через ймовірність розвитку постковідного ускладнення з боку урологічного статусу. Згідно з даними анкетування, у 4 (7,8%) осіб встановлено первинний депресивний стан виключно постковідного генезу.

Беручи до уваги вищенаведені дані, можна попередньо стверджувати, що стан урологічної патології у ранньому постковідному періоді у більшості випадків може бути зумовлений активацією хронічного запального захворювання ПБК та високою асоціацією із ризиком сезонного загострення. Не виключаючи впливу медикаментозного фактора при лікуванні COVID-19 на функції органів малого таза (попереднє активне лікування із застосуванням глюкокортикоїдів, судинних препаратів, інфузійної терапії, діуретиків тощо), що характеризується певним ризиком активації хронічних запальних вогнищ, потрібно враховувати насамперед надвисокий стресовий рівень у даних хворих. Останній є частим супутнім станом при урологічних захворюваннях, тому саме він може виступати провідним чинником етіологічного фактора постковідного синдрому в урологічних хворих, який переважно буде складатися з емоційно-тривожних розладів. Із цих осіб і може формуватися лівова частка у структурі андрологічних проявів постковідного синдрому.

Згідно з вищенаведеними даними, провідною андрологічною патологією виявилась ЕД, сумарний відсоток якої складав 70 (78,6%) випадків. Обстеження встановило високий рівень ЕД у загальній когорті андрологічних хворих, які звернулися у ранньому періоді після перенесеного COVID-19 (≥ місяць від останнього епізоду субфебрильної температури тіла).

Під час обстеження вищевказаних осіб (n=89) за допомогою опитування та анкетування було встановлено наступне:

- із 41 (46,0%) випадків ізольованого зниження ерекtilьної функції у 27 (30,3%) осіб був наявний попередній анамнез ЕД;

Продовження на стор. 8.

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, Ю.М. Гурженко, д. мед. н., професор,
В.В. Спиридоненко, к. мед. н., доцент, ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Постковідний синдром в андрології

Продовження. Початок на стор. 6.

- із 67 (75,3%) хворих зі зниженням лібідо у 24 (27%) осіб воно існувало до захворювання на COVID-19;
- із 7 (7,8%) випадків розладів еякуляції усі вони існували до захворювання на COVID-19;
- із 74 (83,1%) хворих із депресивними розладами ознаки останніх до захворювання на COVID-19 існували у 18 (20,2 %) осіб;
- у 29 (32,6%) хворих із сукупністю вищевказаних скарг (порушення ерекції, лібідо та еякуляції) останні виявили до захворювання на COVID-19 у 17 (19,1%) осіб.

Таким чином, нозологічна структура вищевказаних захворювань в андрологічних хворих, які перенесли COVID-19, значно відрізняється від стану до захворювання у термінах раннього постковідного періоду.

Порівняння між когортами хворих встановило, що у пацієнтів у період після перенесеного COVID-19 відзначався значний сплеск випадків захворюваності за всіма андрологічними нозологіями у відсотковому вираженні. Зростання випадків ЕД реєструвалося на 15,7%; кількість хворих із порушеннями (зниження) лібідо зросла на 48,3%; частота депресивних станів збільшилася на 62,9%, а також було виявлено зростання рівня сукупної андрологічної патології на 13,5%.

Висновки

Спроба окреслити досить нечіткі межі терміну «постковідний синдром у хворих із андрологічними захворюваннями» на представленому невеликому клінічному матеріалі дозволила визначити певні аспекти подальшого напрямку наукового дослідження, а саме:

- найбільш вагомими змінами андрологічного статусу в осіб із відповідним анамнезом є емоційні порушення, що полягають у розвитку тривожно-депресивних розладів, які формуються у ранньому постковідному періоді й є соматизованими наслідками перенесеного COVID-19;
- найбільш імовірним є існування кореляції між станом емоційного/соматоформного розладу та зниженням лібідо;
- розвиток ЕД не є основним розладом після перенесеного COVID-19 у ранньому періоді;

- існування терміну «постковідний синдром у хворих із андрологічними захворюваннями» дотепер не може бути визнане через малі терміни спостереження за віддаленими результатами коронавірусної пандемії та відсутність повних досліджень;
- між урологічними та андрологічними ускладненнями раннього постковідного періоду існує принципова різниця: перші, більш імовірно, є результатом загострення наявних хронічних вогнищ запалення, на відміну від останніх, що полягають у домінуванні розладів психоемоційної сфери.

Література

1. Горпинченко І.І., Гурженко Ю.Н., Спиридоненко В.В., Литвиненко Є.А. Порівняльна характеристика показників спермограми при ідіопатичних формах безпліддя у чоловіків із радіаційно забруднених та умовно чистих регіонів України // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології, 2019. — Вип. 24. — С. 356-368.
2. Ren L.L., Wang Y.M., Wu Z.Q. et al. (2020) Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. Chin Med J (Engl). May 5;133(9):1015-24.
3. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. (2020) A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. Feb 20;382(8):727-33.
4. Lu R., Zhao X., Li J. et al. (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. Feb 22;395(10224):565-74.
5. Paraskevis D., Kostaki E.G., Magiorkinis G. et al. (2020) Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. Infect Genet Evol. Jan 29;79:104212.
6. Ji W., Wang W., Zhao X. et al. (2020) Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. J Med Virol. Apr;92(4):433-40.
7. World Health Organization (2020). Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions — scientific brief. 2020 [internet publication].
8. Meyerowitz E.A., Richterman A., Gandhi R.T. et al. (2020) Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. Ann Intern Med. Sep 17.
9. Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. et al. (2020) Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. Apr 16;382(16):1564-7.
10. Guo Z.D., Wang Z.Y., Zhang S.F. et al. (2020) Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China. Emerg Infect Dis. Apr 10;26(7).
11. Van Doorn A.S., Meijer B., Frampton C.M.A. et al. (2020) Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. Aliment Pharmacol Ther. Aug 27 [Epub ahead of print].
12. Du Z., Xu X., Wu Y. et al. (2020) Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. Emerg Infect Dis. Mar 19;26(6).
13. Wei W.E., Li Z., Chiew C.J. et al. (2020) Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2: Singapore, January 23 – March 16, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Apr 10;69(14):411-5.
14. Li Q., Guan X., Wu P. et al. (2020) Early transmission dynamics of 2019-nCoV. N Engl J Med. Mar 26;382(13):1199-207.
15. Burke R.M., Midgley C.M., Dratch A. et al. (2020) Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19 – United States, January-February. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Mar 6;69(9):245-6.
16. Cheng H.Y., Jian S.W., Liu D.P. et al. (2020) Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. JAMA Intern Med. May 1 [Epub ahead of print].
17. Meftahi G.H., Jangravi Z., Sahraei H., Bahari Z. (2020) The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflamm-aging”. Inflamm Res. Sep;69(9):825-839.
18. Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B. et al. (2020) Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. J Clin Med. May 11;9(5): E1417.
19. Tibirica E., De Lorenzo A. (2020) Increased severity of COVID-19 in people with obesity: are we overlooking plausible biological mechanisms? Obesity (Silver Spring). May 13 [Epub ahead of print].
20. Bermejo-Martin J.F., Almansa R., Torres A. et al. (2020) COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. Cardiovasc Res. 2020 Aug 1;116(10):e132-3.
21. Yan R., Zhang Y., Li Y. et al. (2020) Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. Mar 27;367(6485):1444-8.
22. Chen Y., Guo Y., Pan Y. et al. (2020) Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. Biochem Biophys Res Commun. Feb 17;525(1):135-40.
23. Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S. et al. (2020) Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system: a call for epidemiologic investigations. Clin Infect Dis. Jul 28;71(15):870-4.
24. Wu Z., Hu B., Zhang C. et al. (2020) Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients. Crit Care. Jun 5;24(1):290.
25. Daneshkhan A., Agrawal V., Eshein A., Subramanian H., Kumar R.H., Backman V. (2020) Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. Aging Clin Exp Res. 32(10): 2141-2158.
26. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. (2017) Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. Feb 15;356:i6583.
27. Santos R., Maed S.S., Jardim J.R. et al. (2020) Reasons to avoid vitamin D deficiency during COVID-19 pandemic. Arch Endocrinol Metab. :S2359-399720200050006114.10/20945/2359.
28. Kaufman H.W., Niles J.K., Kroll M.H., Bi C., Holick M.F. (2020) SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels PLoS One. Sep 17;15(9):e0239252.
29. Talib R.A., Khalafalla K., Cangüven Ö. (2017) The role of vitamin D supplementation on erectile function. Turk J Urol. 2017 Jun;43(2):105-111.
30. Bassatne A., Basbous M., Chakhtoura M., El-Zein O., Rahme M., El-Hajj Fuleihan G. (2021) The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): a systematic review and meta-analysis Mar 24;154753.
31. Lassi Z.S., Moin A., Bhutta Z.A. (2016) Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. Cochrane Database Syst Rev Dec 4;12(12):CD005978.
32. Fiorino S., Gallo C., Zippi M. et al. (2020) Cytokine storm in aged people with CoV-2: possible role of vitamins as therapy or preventive strategy Aging Clin Exp Res. Oct;32(10):2115-2131.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на друге півріччя 2021 року у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28 (29):

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

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на 1 квартал – 112,55 грн

Вартість передплати на півріччя – 228,10 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р UA 413510050000026006636475400 АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38391849
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: ТОВ «МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ»,
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати (044) 364-40-28 (29)
e-mail: podpiska@health-ua.com

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

Отримувач платежу: ТОВ «МАЗД»

Код ЄДРПОУ 38391849

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк»

Платник:

П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія»	 місяців (2021 р.)	

Підпис платника _____ Дата « ____ » _____ 20 ____ р.

Отримувач платежу: ТОВ «МАЗД»

Код ЄДРПОУ 38391849

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк»

Платник:

П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія»	 місяців (2021 р.)	

Підпис платника _____ Дата « ____ » _____ 20 ____ р.

ЗМІСТ

УРОЛОГІЯ

Конгрес Асоціації урологів України: що нового?

За матеріалами конференції

Л.П. Саричев, О.В. Шуляк, Б.В. Джуран та ін.

17-18 червня у м. Києві за сприяння Асоціації урологів України, ДУ «Інститут урології НАМН України», Національної академії медичних наук України відбувся конгрес Асоціації урологів України. На заході були висвітлені питання сучасного підходу до лікування захворювань сечовивідної системи, а саме переваги інтратренальної хірургії при лікуванні сечокам'яної хвороби, переваги симультанного підходу у веденні поєднаної хірургічної патології, позитивні ефекти метаболізм-коригуючої та антихолінестеразної терапії при лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози, застосування мірабегрону та тамсулозину в комплексному лікуванні симптомів нижніх сечовивідних шляхів. 14-16

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози: консервативне лікування

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є поширеною проблемою серед чоловіків старше 50 років, і її поширеність із віком зростає. За останні 20 років фокус лікування ДГПЗ, завдяки появі інгібіторів 5α-редуктази, змістився з хірургічного на медикаментозне. У статті представлені результати досліджень ефективності та безпечності препарату цієї групи – дутастериду у порівнянні його з іншими засобами для лікування ДГПЗ. 19

Пригнічення біоплівки умовно-патогенних бактерій на сечових катетерах

О.В. Рибальченко, М.В. Єрман, О.Г. Орлова та ін.

Катетеризація сечовивідних шляхів є досить поширеною у медичній практиці процедурою. Короткочасна катетеризація, як правило, не призводить до ускладнень, однак за більш тривалого перебування катетера в організмі хворого підвищується ризик розвитку інфекційного процесу, так званої катетер-асоційованої інфекції (КАІ). На частку КАІ сечовивідних шляхів припадає до 40% усіх внутрішньолікарняних інфекцій. 28

Сучасна бойова травма органів сечостатевої системи

С.В. Головка

За матеріалами конференції

На конгресі Асоціації урологів України, що відбувся в 17-18 червня в онлайн-форматі, головний уролог Міністерства оборони України, доктор медичних наук, професор кафедри військової урології Української військово-медичної академії Сергій Вікторович Головка представив доповідь «Сучасна бойова травма органів сечостатевої системи» 29

Місце дулоксетину в консервативній терапії стресового нетримання сечі у жінок

В.І. Горовий, В.Є. Литвинець

У статті представлено історію впровадження дулоксетину в медичну практику, механізми його дії та особливості застосування при консервативному лікуванні стресового нетримання сечі у жінок. 30-32

Принципи вибору антибіотиків для лікування інфекцій сечовивідних шляхів

Інфекції сечовивідних шляхів є надзвичайно поширеною проблемою в усьому світі. Через широке застосування антибактеріальних препаратів для їх лікування збудники інфекцій стають резистентними до більшості лікарських засобів. Вирішенням цієї глобальної проблеми має бути застосування тих антибіотиків, до яких резистентність збудників є мінімальною. У статті представлено принципи вибору найбільш ефективних антибактеріальних засобів для лікування інфекцій сечовивідних шляхів. 33

Профілактика інфекційних ускладнень при проведенні біопсії передміхурової залози та інших урологічних втручаннях

Г. Бонкат, Р. Бартолетті, Ф. Брюер та ін.

Оновлені рекомендації Європейської асоціації урології (EAU) 2021

У 2021 році експерти EAU оновили рекомендації стосовно вибору методики й профілактики ускладнень при проведенні біопсії передміхурової залози (ПЗ). Дані нового метааналізу показали суттєве зменшення інфекційних ускладнень при біопсії ПЗ трансперинеальним доступом порівняно із трансректальним. Відповідно до результатів 7 рандомізованих клінічних досліджень за участю 1786 чоловіків, найбільш ефективною профілактикою інфекційних ускладнень при цьому втручанні є попередня обробка прямої кишки розчином повідон-йоду (рівень доказовості 1a). 34-35

ВЕРЕСЕНЬ, 3-4

esau

autumn meeting 2021

КИЇВ, УКРАЇНА

Додатково

LIVE STREAMING

м. Київ, готель Братислава, вул. Андрія Малишка, 1
синхронний переклад

РЕЄСТРАЦІЯ: ukraineesaumeeting.ticketforevent.com

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 уродина-

мічних 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.

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 оксидативу²



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. Фармакодинаміка. 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 Фармасьютикалс 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

ЗМІСТ

НЕФРОЛОГІЯ

Лікування гострого пошкодження нирок у пацієнтів із COVID-19
К. Ронко, Т. Рейс, Ф. Хусейн-Саїд
У більшості пацієнтів із COVID-19 виявляють ознаки легкого захворювання, але приблизно у 5% виникають тяжкі симптоми, зокрема гострий респіраторний дистрес-синдром, септичний шок та поліорганна недостатність. Часто реєструють також ураження нирок, клінічна форма якого може бути різною: від легкої протеїнурії до прогресуючого гострого пошкодження нирок (ГПН), що потребує замісної ниркової терапії (ЗНТ). Оскільки на сьогодні не існує специфічних методів лікування ГПН, викликаного COVID-19, невідкладна терапія у таких пацієнтів має переважно підтримуючий характер. Сучасні методи профілактики та лікування ГПН, виявлення потенційних показань до застосування ЗНТ та безперервної екстракорпоральної терапії засновані переважно на клінічному досвіді, а стратегії терапії ГПН адаптують у процесі лікування до потреб пацієнтів із COVID-19.23-25

Актуальні питання замісної ниркової терапії під час пандемії COVID-19
О.М. Нежурін, І.Л. Кучма, І.О. Дудар
За матеріалами конференцій
Навесні цього року в Україні пройшло декілька науково-практичних конференцій, присвячених актуальним питанням нефрології. Особливу увагу доповідачі приділили проблемі ведення у пацієнтів із хронічною хворобою нирок під час пандемії COVID-19 та можливостям використання сучасних методів замісної ниркової терапії при ураженні вірусом SARS-CoV-2.27

АНДРОЛОГІЯ

Вплив тестостерону на тривалість збереження позитивного результату ПЛР-тесту на COVID-19 у чоловіків
С. Сальчіччія, М.Л. Айзенберг, М. Меггі та ін.
З'являється дедалі більше доказів того, що тестостерон може впливати майже на всі клітини, які беруть участь в імунній відповіді як при бактеріальних, так і при вірусних інфекціях. Подібні властивості тестостерону можуть пояснити більшу сприйнятливість чоловіків до інфекцій, включаючи COVID-19. У статті представлено результати дослідження, присвяченого вивченню прогностичної ролі рівня загального тестостерону сироватки крові у визначенні часу, необхідного для отримання негативного тесту на COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів.....3

Низький рівень тестостерону у чоловіків асоціюється з високим ризиком тяжкого перебігу COVID-19
С. Діндса, Н. Чжан, М.Дж. Макфол та ін.
У статті представлено огляд результатів дослідження Dhindsa, Zhang, McPhaul et al., у якому було розглянуто зв'язок між концентрацією тестостерону й деяких інших гормонів та тяжкістю перебігу COVID-19. За даними дослідження встановлено, що низька концентрація тестостерону асоціюється із тяжким перебігом захворювання на COVID-19.4-5

Постковідний синдром в андрології
І.І. Горпинченко, Ю.М. Гурженко, В.В. Спиридоненко
COVID-19 не зникає безслідно, залишаючи певний відсоток ускладнень, які прийнято називати постковідними (синдром «постковідної втоми»). Останні часто демонструють поліорганистність, із переважним ураженням судинної та нервової тканин різних систем організму людини, у тому числі й сечостатевої. Надвисокий стресовий рівень виступає провідним чинником етіологічного фактора так званого постковідного синдрому в урологічних хворих, переважна частка якого буде складатися з емоційно-тривожних розладів. У даному клінічному матеріалі автори приділили увагу постковідним урологічним та андрологічним порушенням у чоловіків і дослідили причинно-наслідкові зв'язки між ними та COVID-19.6-8

ОНКОУРОЛОГІЯ

Предиктивні маркери застосування пазопанібу як терапії першої лінії при раку нирок
Ж. Кюроя, М.Д. Сьонї, К. Надыванї та ін.
Для визначення ефективності та переносимості медичних препаратів найбільш важливими є дані реальної клінічної практики. Авторів цього дослідження вивчали показники осіб із нирково-клітинною карциномою, щоб отримати результати, не проаналізовані у попередніх клінічних випробуваннях, у яких брали участь ретельно відібрані пацієнти. Метою дослідження було визначення ефективності лікування, частоти побічних ефектів та предиктивних маркерів терапії на основі аналізу ретроспективних даних пацієнтів із прогресуючими пухлинами нирок, які отримували пазопаніб.....17

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

COVID-19: особливості ураження легень і причини пошкодження нирок
В.С. Колча, А.М. Бондаренко, І.В. Сай
Метою роботи був аналіз особливостей ураження легень у зіставленні з патогістологічними відомостями про пошкодження нирок при COVID-19 зі спробою знайти об'єктивні причини зазначеної патології. Здійснений аналіз дав можливість зробити висновок про те, що при COVID-19 узакане ураження з вислідом у гострий тотальний нефронефроз є наслідком прямої поєднаної вірусно-медикаментозної цитотоксичної дії на нирковий епітелій, що патоморфологічно проявляється як тотальний нефронефроз, а клінічно – у вигляді гострої ниркової недостатності,що в багатьох випадках завершується смертю пацієнта.20-22

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше 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:

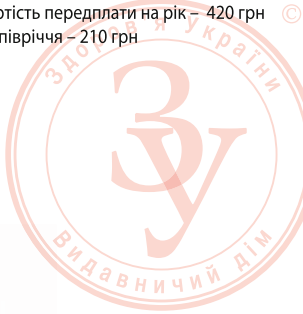
- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - надіслати адресу доставки в зручний для 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 «Ппульмонологія, 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



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

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

www.health-ua.com

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-підшовної еритродизестезії, протейнурія, підвищена втомлюваність, підвищення рівнів аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази. **Часто:** нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія; гіпотиреозидизм, гіпoфoсфaтeмія, 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, диспепсія, 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, кровотеча зі стравоходу, панкреатит, ретроперитонеальна кровотеча, кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, жовтяниця, медикаментозно індуковане ураження печінки, печінкова недостатність, реакції фоточутливості, експлозивні висипання, порушення з боку нігтів, висипання везикулярні, висипання папулезні, висипання еритематозні, висипання генералізовані, висипання макулярні, висипання сверблячі, свербіж генералізований, еритема долонь, біль у скелетно-м'язовій системі, кровотеча з сечовивідних шляхів, менорagia, метрорагія, 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 прямих 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 «Новартис 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

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 кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки, президент-засновник Асоціації акушерів-гінекологів України
- 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. Пасєчніков**, 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

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

Контактні телефони:
Редакція **(044) 364-40-22**
Відділ маркетингу **(044) 364-40-27**
Відділ передплати та розповсюдження . **(044) 364-40-28**

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

Газету віддруковано у ТОВ «СТУДІЯ 69»,
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11.
Підписано до друку липень 2021 р.
Замовлення № 210072021. Наклад **12 000** прим.

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

✂ Анкета
читача

Здоров'я [®] України [®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

**ТОВ «МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ»,
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.**

**Вкажіть відомості, необхідні для отримання
тематичного номера «Урологія. Нефрологія. Андрологія»**

Прізвище, ім'я, по батькові.
.....
Спеціальність, місце роботи
.....
Індекс
місто
село
район область
вулиця будинок
корпус квартира
Телефон: дом.
роб.
моб.
E-mail:

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім
«Здоров'я України. Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання
від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних
матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних
даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис

Для нас важливо знати вашу думку!

**Чи сподобався вам тематичний номер
«Урологія. Нефрологія. Андрологія»?**

.....

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.
2.
3.

**Які теми, на ваш погляд, варто розглянути
у наступних номерах?**

.....
.....

Публікації яких авторів вас цікавлять?

.....
.....

**Чи маєте ви бажання стати автором статті
для тематичного номера
«Урологія. Нефрологія. Андрологія»?**

.....

На яку тему?

.....

**Чи є наше видання корисним для підвищення
вашої кваліфікації?**

.....
.....

Конгрес Асоціації урологів України: що нового?

За матеріалами конференції

17-18 червня у м. Києві за сприяння Асоціації урологів України, ДУ «Інститут урології НАМН України», Національної академії медичних наук України відбувся конгрес Асоціації урологів України. На заході були висвітлені питання сучасного підходу до лікування захворювань сечовивідної системи, а саме переваги інтрауретральної хірургії при лікуванні сечокам'яної хвороби, переваги симультанного підходу у веденні поєднаної хірургічної патології, позитивні ефекти метаболізм-коригуючої та антихолінестеразної терапії при лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози, застосування мірабегрону та тамсулозину в комплексному лікуванні симптомів нижніх сечовивідних шляхів.

Ключові слова: інтрауретральна хірургія, нефростомія, симультанне лапароскопічне втручання, метаболізм-коригуюча терапія, антихолінестеразна терапія, мірабегрон, тамсулозин.



Чесť відкрити конгрес було надано член-кореспонденту НАМН України, директору ДУ «Інститут урології НАМН України», доктору медичних наук, професору Сергію Олександровичу Возіанову, який представив організаторів заходу, анонсував основні доповіді та новини і висловив свою підтримку учасникам.



Доповідь, присвячену реабілітації хворих із декомпресією сечового міхура (СМ), представив професор кафедри урології із судовою медициною Полтавського державного медичного університету, доктор медичних наук Леонід Петрович Саричев.

— Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) — це асоційоване з віком хронічне прогресуюче розростання залозистого епітелію передміхурової залози, який оточує сечовипускний канал, що призводить до порушення сечовипускання.

При ДГПЗ тривалий час випорожнення СМ забезпечується за рахунок гіпертрофії гладком'язових клітин. Внаслідок цього виникає хронічна мультифокальна ішемізація детрузора, що призводить до декомпенсації СМ та деструктивних змін його гладком'язових клітин. При цьому на ультраструктурному рівні переважають гладком'язові клітини, у мітохондріях яких спостерігається лізис матриксу, деструкція крист, дискомплексация органел. Результатом стає пригнічення синтезу аденозинтрифосфату (АТФ), розвиток енергодефіцитного стану, порушення функції детрузора. Скорочувальну здатність останнього поглиблюють також дегенеративні зміни нервових волокон.

За результатами масштабних когортних досліджень, незадовільні результати оперативного лікування хворих на ДГПЗ зумовлені тривалою інтравезикальною обструкцією та недосконалістю стандартів її лікування. Також відмічають прямий зв'язок між кількістю залишкової сечі до проведення операції та частотою симптомів нижніх сечовивідних шляхів після операції.

Доводиться констатувати, що на сьогодні не дали очікуваних результатів наступні способи відновлення функції детрузора:

- періодична катетеризація СМ;
- електростимуляція СМ;
- протийшемічна терапія;
- антиоксидантна терапія;
- застосування α_1 -адреноблокаторів;
- фітотерапія.

Для вивчення ефективності такого методу лікування, як метаболізм-коригуюча та антихолінестеразна терапія, у хворих на ДГПЗ із декомпенсацією СМ було проведено ретроспективне дослідження, у якому взяли участь 149 пацієнтів із даною патологією. Вік хворих становив 47-83 роки, питома вага яких склала 39,11% від загальної кількості оперованих пацієнтів із приводу ДГПЗ. Хворим виконувалася позадулонна простатектомія, черезміхурова простатектомія та трансуретральна резекція передміхурової залози (ТУРП). Під час операції проводили біопсію стінки СМ. Методом випадкової вибірки у ході дослідження було сформовано дві групи пацієнтів. До першої групи увійшло 30 пацієнтів, у яких першим етапом при лікуванні ДГПЗ виконувалася цистостомія, яка усуває хронічну затримку сечі, частково відновлює перфузію СМ та уродинаміку сечових шляхів. У другій групі, яка також включала 30 пацієнтів, крім цистостомії, додатково проводилася метаболізм-коригуюча та антихолінестеразна терапія.

Основною метою метаболізм-коригуючої терапії є усунення енергодефіцитного стану, що включає в себе:

- нормалізацію окисно-відновних процесів;
- стимуляцію клітинного дихання;
- синтез АТФ у мітохондріях гладком'язових клітин.

Пацієнтам призначали вітаміни групи В:

- октотіамін — 25 мг;
- рибофлавін — 2,5 мг;
- піридоксину гідрохлорид — 40 мг;
- ціанокобаламін — 0,25 мг.

Частота призначення складала 3 рази на добу впродовж 4 тижнів.

Для відновлення проведення збудження по периферичним нервовим волокнам та скорочення гладких м'язів пацієнтам було призначено антихолінестеразний препарат іпідактрин за схемою: 20 мг 3 рази на добу впродовж місяця. Механізм дії даного препарату полягає в тому, що останній сприяє блокаді калієвої проникності клітинної мембрани та зворотному пригніченню холінестерази.

Результати дослідження, що відзначалися на гістологічному та морфометричному рівнях, показали, що у групі пацієнтів, у яких застосовували метаболізм-коригуючу та антихолінестеразну терапію, спостерігалось:

- менший відсоток утворення грубоволокнистої сполучної тканини у СМ;
- значно менш виражені явища дистрофії нервових волокон у СМ;
- збільшення просвіту артерійол, що живлять СМ, на 20,21% порівняно з контрольною групою;
- зменшення товщини стінок останніх на 31,73%;
- зниження індексу Керногана для артерійол на 28,22%;
- збільшення діаметра капілярів на 3,52%.

Різниця в досліджуваних групах була статистично достовірною ($p < 0,05$).

Узагальнюючи результати дослідження, можна зробити висновок, що метаболізм-коригуюча та антихолінестеразна терапія дозволяє відновити функціональну здатність детрузора у хворих на ДГПЗ із декомпенсацією СМ шляхом усунення мікроциркуляторних розладів та енергодефіцитного стану, стимуляції нейромедіаторної й нейром'язової провідності та скорочення гладких м'язів.



Завідувач відділу реконструктивної та геріатричної урології ДУ «Інститут урології НАМН України», доктор медичних наук, професор Олександр Владиславович Шуляк представив доповідь на тему «Нові тенденції в розумінні інфекції сечовивідних шляхів».

— Доведено, що жінки, які приймають замісну гормональну терапію (ЗГТ) у менопаузі, мають нижчий ризик розвитку інфекцій сечової системи. У першому клінічному аналізі американські дослідники показали, що жінки, які приймають менопаузальну ЗГТ, мають у сечі більшу кількість корисних бактерій, здатних створити умови для запобігання розвитку інфекційних уражень сечових шляхів. Дослідження також показує, що у жінок, які страждають від рецидивуючих інфекцій, у сечі менше різних видів бактерій, ніж у жінок, у яких відсутні рецидиви ураження сечових шляхів, що робить їх більш схильними до інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ).

Приблизно від 50 до 60% жінок страждають на ІСШ протягом усього життя, причому у жінок імовірність інфікування у середньому у 8 разів вища, ніж у чоловіків. Сеча не є стерильним середовищем і містить різноманітні бактерії, грибки та віруси. Вперше проведено контрольоване дослідження та систематичний аналіз різноманітності бактерій у сечі жінок у постменопаузі, у якому було встановлено, що присутність різних бактерій пов'язана з рецидивуючими інфекціями та підвищеною сприйнятливостю до них (De Nisco N.J. et al., 2019).

Група вчених проаналізувала бактеріальну ДНК із сечі 75 жінок у постменопаузальному періоді. Надалі жінки були розподілені на три групи:

- 1-ша група — 25 жінок, які ніколи не мали ІСШ;
- 2-га група — 25 жінок, які мали рецидиви ІСШ (тобто три або більше інфекційних уражень на рік);
- 3-тя група — 25 жінок, які мали рецидиви в минулому й активний запальний інфекційний процес сечовивідних шляхів на момент дослідження.

Рецидивуючі ІСШ — це клінічна проблема, масштаби якої значно зростають серед жінок у постменопаузі.

За результатами проведеного аналізу бактеріальної ДНК було встановлено наступне:

- у жінок із рецидивами ІСШ у сечі менша кількість бактерій, ніж у жінок без ІСШ. Натомість жінки, які ніколи не мали рецидивуючих ІСШ, мають у 10 разів більшу різноманітність бактерій; 34 жінки, які приймали ЗГТ, мали у сечі більшу кількість бактерій типу *Lactobacillus*.

Цей факт дає можливість вважати, що естроген у менопаузальній терапії підтримує ріст *Lactobacillus* в урогенітальному тракті жінки. Щодо виду ЗГТ, то жінки, які приймали гормональні препарати через пластирі або перорально, мали більше лактобацил, ніж жінки, які отримували ЗГТ, використовуючи вагінальний крем. Даний клінічний ефект є надзвичайно важливим, оскільки відомо, що лактобацили відіграють захисну роль при потрапінні

інфекції в зовнішні статеві шляхи жінки, що може також мати захисну функцію в органах сечової системи. Якщо *Lactobacillus* здатна протистояти розвитку ІСШ, то розробки застосування пробіотиків у поєднанні із ЗГТ дозволять уникнути прийому антибактеріальних засобів, що показані при даній патології. Проте даний факт потребує подальших досліджень, але узгоджується із клінічними спостереженнями, у яких жінки у постменопаузальному періоді мають вищу тенденцію до розвитку ІСШ.

Це перший цілеспрямований аналіз бактерій в уrogenітальному тракті жінок у постменопаузальному періоді, результати якого показують, що використання естрогену пов'язане з високим рівнем лактобацил у сечі, що може бути оптимальним варіантом профілактики розвитку та рецидивів ІСШ. Дане твердження потребує проведення клінічних досліджень із більшою кількістю учасників. Тому застосування естрогену на сьогодні не рекомендовано впроваджувати у широку клінічну практику, адже ЗГТ не призначається всім жінкам у менопаузі й, крім того, має ряд протипоказань. Натомість наступним кроком у дослідженнях може стати розробка оптимального складу пробіотичних препаратів, а їх застосування у жінок з ІСШ має бути всебічно перевірено.

Не менш важливим є той факт, що дане дослідження оцінює мікробіом сечі у жінок у постменопаузальному періоді й показує, що пацієнти з меншою кількістю сечових інфекцій мають тенденцію до більшого видового складу мікробіому.

Незважаючи на новітні розробки та проведення клінічних досліджень, першою лінією в лікуванні ІСШ є антибіотикотерапія. Згідно з рекомендаціями Латвійської асоціації урологів, протимікробна терапія для лікування гострого неускладненого циститу включає наступні позиції:

- фурагін розчинний — 50-100 мг тричі на добу (5-7 днів);
- фосфоміцину трометамол — 3 г одократно, разово;
- нітрофурантоїн — 50 мг 4 рази на добу (7 днів);
- макрокристалічний нітрофурантоїн — 100 мг двічі на добу (5-7 днів).

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів, пропоновані режими протимікробної терапії при гострому неускладненому циститі включають наступні препарати:

- фосфоміцину трометамол — 3 г одократно, разово;
- макрокристалічний нітрофурантоїн — 50-100 мг 4 рази на добу (5 днів);
- нітрофурантоїн моногідрат/мікрокристалічний — 100 мг 2 рази на добу (5 днів);
- нітрофурантоїн макрокристалічний пролонгованої дії — 100 мг 2 рази на добу (5 днів);
- півмецилам — 400 мг 3 рази на добу (3-5 днів).

У якості альтернативи рекомендовано застосовувати цефалоспорины.

Якщо рівень резистентності в регіоні (зокрема, резистентність *Escherichia coli* <20%), рекомендовано наступне:

- триметоприм — 200 мг двічі на добу (5 днів), виняток — І триместр вагітності;
- триметоприм-сульфаметоксазол — 160/800 мг двічі на добу (3 дні), виняток — III триместр вагітності.

Терапія у чоловіків включає призначення триметоприму-сульфаметоксазолу 160/800 мг двічі на добу протягом 7 днів. Не рекомендовано також застосовувати для лікування неускладненого циститу амінопеніциліни або фторхінолони через можливий ризик серйозних побічних ефектів і високої глобальної резистентності.

Згідно з даними дослідження чутливості *E. coli* до різних антибактеріальних засобів, найкращий профіль чутливості був продемонстрований у групі препаратів нітрофурану (Kashanian J. et al., 2008). Дослідження спектра чутливості мікроорганізмів надзвичайно важливі, адже, за прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до 2050 року основною причиною смертності серед населення стануть захворювання, спричинені мікробами, що резистентні до антибіотиків (Anti-

microbial resistance: global report on surveillance. World Health Organization, 2014).

Таким чином, незважаючи на успіхи у створенні нових антибактеріальних препаратів, лікування пацієнтів з ІСШ, особливо ускладнених і рецидивуючих форм, залишається актуальним завданням, часто потребує призначення комбінації препаратів або їх послідовної зміни. Це призводить до підвищення частоти розвитку небажаних клінічних реакцій, а також формує «порочне коло», оскільки часте і тривале застосування антибіотиків призводить до росту популяції резистентної до них мікрофлори. Тому питання лікування ІСШ потребує подальшого вивчення та пошуку альтернативних шляхів ведення пацієнтів із даною патологією.



Про застосування інтрауретеральної хірургії в умовах сучасності розповів лікар-уролог вищої категорії, доцент кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л.Шупика, кандидат медичних наук Богдан Васильович Джуран.

— До недоліків відкритого до-

ступу до нирки відносяться ряд наступних факторів:

- вища інтраопераційна травматичність;
- подовження тривалості післяопераційного болювого синдрому;
- вищий ризик післяопераційних ускладнень;
- подовження реабілітаційного періоду.

Зважаючи на вищеописані недоліки, значну перевагу при діагностиці та лікуванні пацієнтів із каменями у верхніх сечових шляхах мають уретерореноскопія, гнучка уретеропієлоскопія та міні-перкутанна нефролітотрипсія (міні-PCNL). Від кількості проведених доступів залежить ризик післяопераційних кровотеч. Тому чим менше доступів, тим безпечніша міні-PCNL.

Робочою групою центру хірургічних рішень Київської обласної клінічної лікарні та кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця проведено клінічне дослідження, метою якого була оцінка ефективності інтрауретеральної хірургії в лікуванні хворих із нефролітіазом та зменшення кількості доступів у нирку при проведенні міні-PCNL. Так, із червня 2020 року в «DIEVO центр хірургічних рішень» було прооперовано 102 пацієнти з нефролітіазом верхніх сечових шляхів:

- міні-PCNL виконано 20 пацієнтам, що склало (19,6%);
- уретерореноскопію — 82 пацієнтам (80,4%);
- гнучку уретеропієлоскопію — 25 пацієнтам.

Дедалі частіше в останні роки Європейська асоціація урологів рекомендує та розширює показання до застосування ретроградної інтрауретеральної хірургії, що не обмежуються об'ємом маси каменя, оскільки розмір каменя 20 мм не становить технологічних труднощів для проведення даного типу оперативного втручання.

У ході дослідження проводили виключно антеградний доступ та комбінований доступ через сечовід (ретроградний) і нижню ниркову чашечку.

Що стосується виконання ретроградної пієлоскопії, то воно має наступні особливості:

- необхідність попереднього стентування сечоводу (не завжди). При проведенні гнучкої пієлоскопії це дає можливість підвищити безпеку проведення операції та збільшити контроль над ситуацією;
- складна методологія, що полягає в необхідності встановлення коужа Амплац й одночасного виконання етапу перкутанної нефролітотрипсії (ПНЛ);
- суттєве збільшення ефективності та безпеки при проведенні даної процедури, яка забезпечує можливість контролю за внутрішньонирковим тиском іригаційної рідини та завдяки хорошій візуалізації дозволяє одразу спостерігати за результатом операції.

Іншим варіантом використання інтрауретеральної хірургії є проведення антеградного доступу в нирку. Методологія втручання є дещо незвичною, під час

якого спостерігається незадовільна візуалізація (особливо у групі без попередньої нефростомії). До недоліків такої техніки відноситься також суттєве збільшення часу операції в середньому на 60-80 хв, що несе додаткове технічне та фінансове навантаження.

За результатами проведеного дослідження відзначалося досягнення стану «вільного від каменів» у 98%, загострення ІСШ спостерігалось в одного хворого, значущих кровотеч відмічено не було. Середнє перебування пацієнтів у стаціонарі становило 2,5 ліжко-дня.

Отже, якою має бути ідеальна операція на верхніх сечовидільних шляхах при сечокам'яній хворобі (СКХ)? Відповідь є наступною:

- мінімально інвазивна;
- безпечна;
- одноетапна;
- максимально швидка;
- бездренажна;
- мінімально затратна.

Використання інтрауретеральної хірургії при проведенні міні-PCNL — на сьогодні реальність з огляду на меншу інвазивність методики з достатньо високим рівнем ефективності. Це призводить до скорочення часу оперативного втручання та є безпечнішим.

Техніка антеградного переміщення є менш ефективною з огляду на обмеження застосування у зв'язку з незадовільною візуалізацією, особливо у пацієнтів без попередньої встановленої нефростоми, та суттєвим збільшенням часу операції.

Доповідь «Мультидисциплінарний підхід у проведенні лапароскопічних втручань» представив лікар-уролог медичного закладу «DIEVO центр хірургічних рішень» Сергій Володимирович Люлько.

— Фахівцям давно відоме таке поняття, як «симультанна хірургія». Слово «симультанний» походить від латинського «simul» («разом», «спільний»), а в повному вигляді від французького «simultane» означає «одночасний». Ще О.О. Вишневський у 1932 році застосовував даний хірургічний підхід при операції на нирці, жовчному міхурі та сліпій кишці, виконуючи втручання під місцевою анестезією.

За даними ВООЗ, 30% пацієнтів хірургічного профілю потребують симультанного підходу.

Доповідач представив дані власного дослідження, в якому були оцінені результати симультанних хірургічних втручань у пацієнтів з поєднаною урологічною та хірургічною патологією. У дослідженні брали участь 33 пацієнти. Більшій частині досліджуваних (23 пацієнти) були виконані комбіновані операції з приводу СКХ та іншої урологічної патології, восьми пацієнтам — симультанні операції із приводу комбінації урологічної та хірургічної патології, двом — операції на СМ з ендоскопічною навігацією.

До факторів, які забезпечують можливість проведення комбінованих та симультанних операцій, відносяться:

- наявність мультидисциплінарної команди хірургів;
- оснащення операційної;
- економічні фактори;
- особисті можливості та переконання хірурга;
- анестезіологічні ризики та супутня патологія;
- бажання пацієнта.

Під час проведення симультанних операцій мають дотримуватись основні принципи асептики, аблястики, роздільного дренивання та принцип основного захворювання.

У ході представленого клінічного дослідження проводились наступні види операцій.

- оперативні втручання при комбінації СКХ з іншою урологічною патологією:
- лапароскопічна кістектомія та ПНЛ під лапароскопічним контролем (2 операції);
- лапароскопічна нефропексія + ригідна ретроградна лазерна пієлолітотрипсія (3 операції);
- лапароскопічна нефропексія та гнучка ретроградна пієлолітотрипсія (4 операції);
- лапароскопічна нефропексія та ПНЛ під лапароскопічним контролем (3 операції);

Продовження на стор. 16.

Конгрес Асоціації урологів України: що нового?

Продовження. Початок на стор. 14.

- лапароскопічна пластика пієлоуретрального сегмента та ПНЛ під лапароскопічним контролем (3 операції);
- лапароскопічна кістектомія та пластика пієлоуретрального сегмента (3 операції);
- лапароскопічна кістектомія та пієлолітотомія із гнучкою пієлолітоекстракцією під лапароскопічним контролем (1 операція);
- симультанні операції при комбінації урологічної патології із загальнохірургічною:
- лапароскопічна варикоцелектомія та герніопластика (Transabdominal Preperitoneal, TAPP) (2 операції);
- лапароскопічна кістектомія та герніопластика TAPP (1 операція);
- трансуретральна резекція простати, лапароскопічна цистолітотомія та двостороння герніопластика TAPP (1 операція);
- лапароскопічна варикоцелектомія та холецистектомія (2 операції);
- лапароскопічна пластика діафрагмальної кири, холецистектомія та лівостороння нефроктomia (1 операція);
- лапароскопічна кістектомія та холецистектомія (1 операція);
- оперативні втручання при пухлинах СМ:
- лапароскопічна резекція стінки СМ із пухлиною з одночасною цистоскопією та лазерною навігацією (2 операції).

Доповідач представив два клінічні випадки із власної практики, при яких були застосовані принципи симультанного підходу лікування.

Клінічний випадок 1

Пацієнт 58 років. Діагноз: жовчокам'яна хвороба, хронічний калькульозний холецистит, кіста лівої нирки. ДГПЗ 2 ст.

Проведено наступні етапи оперативного втручання:

- 1) лапароскопічна субсерозна холецистектомія;
- 2) висічення кісти лівої нирки;
- 3) біполярна ТУРП.

Час операції склав 3 год 47 хв. Об'єм крововтрати становив 55 мл. Термін госпіталізації – 2 дні.

Клінічний випадок 2

Пацієнт 60 років. Діагноз: Проста кіста верхнього полюса правої нирки (розмір 6 см). СКХ. Конкремент миски та конкремент верхньої групи чашечок правої нирки.

Етапи операції:

- 1) лапароскопічна резекція кісти правої нирки;
- 2) пієлолітотомія, пієлолітоекстракція;
- 3) трансторакарна ендоскопічна гнучка пієлолітоекстракція.

Термін госпіталізації склав 2 дні.

За даними післяопераційного спостереження, в усіх пацієнтів було досягнуто позитивного результату лікування. Ускладнень в післяопераційному періоді не було, а середні терміни перебування у стаціонарі після операції склали 2,2 ліжко-дня.

Отже, виконання комбінованих операцій не впливає на хірургічний і анестезіологічний ризики, перебіг післяопераційного періоду і не призводить до продовження післяопераційного лікування. Симультанне лапароскопічне втручання є оптимальним способом лікування, що суттєво знижує втрати (як часові, так і фінансові) пацієнта на комплексне лікування. Виконання симультанної хірургії

показано урологічним пацієнтам з поєднаною хірургічною патологією, але не потребує при цьому наявності мультидисциплінарної команди хірургів та повного необхідного обладнання.



Про симптоми гіперактивного СМ після трансуретральної резекції передміхурової залози розповів **старший науковий співробітник відділу онкоурології ДУ «Інститут урології НАНМ України», кандидат медичних наук Юрій Миколайович Бондаренко.**

– Сечовий міхур має три джерела іннервації:

- Симпатична іннервація. Гіпогастральний нерв – розслабляє сечовий міхур і скорочує шийку СМ (медіатор – норадреналін, рецептори – α_1 - та β_3 -адренорецептори).
- Парасимпатична іннервація. Тазовий нерв скорочує СМ і розслабляє внутрішній сфінктер (медіатор – ацетилхолін, рецептори – м-холіноарецептори).
- Соматична іннервація. Пудендальний нерв – скорочує зовнішній сфінктер.

При порушеннях того чи іншого виду іннервації виникають так звані симптоми нижніх сечових шляхів (СНСШ).

На сьогодні виділяють три групи СНСШ:

1. Симптоми наповнення:

- неприємні відчуття в ділянці СМ;
- почастішання сечовипускань у денний час;
- ноктурія;
- ургентні позиви до сечовипускання;
- нетримання сечі.

2. Симптоми спорожнення:

- утруднений початок сечовипускання;
- переривчасте виділення сечі;
- слабке або повільне виділення сечі;
- поділ струменя/розбризкування сечі;
- необхідність у напруженні при сечовипусканні;
- крапельне виділення сечі наприкінці сечовипускання.

3. Симптоми після сечовипускання:

- відчуття неповного випорожнення СМ;
- підкапування сечі після сечовипускання.

Вищеописані симптоми не мають кореляції з розмірами простати, а пов'язані з тим, що збільшена передміхурова залоза впливає на шийку СМ і є динамічним компонентом обструкції вихідного отвору останнього. Для зменшення симптомів обструкції нижніх сечових шляхів використовуються α -адреноблокатори, які зменшують симптоматику за шкалою IPSS на 5-6 балів (30-50%), а застосування ТУРП, що є в даному випадку золотим стандартом лікування обструкції нижніх сечових шляхів, зменшує ці симптоми на 10-13 балів за IPSS (63-88%).

Однак далеко не завжди після виконання ТУРП зникають симптоми обструкції нижніх сечових шляхів та гіперактивного СМ (ГСМ). Для підтвердження цього факту було проведено десятирічне спостереження за пацієнтами після виконання ТУРП.

У даному дослідженні взяли участь 75 пацієнтів, яким було проведено ТУРП із приводу ДГПЗ. ГСМ відзначався у 46 (61,3%) пацієнтів, із яких у 39 (84%) пацієнтів мали місце дизуричні прояви, зумовлені ГСМ, через 3 міс після операції.

Пацієнти були розподілені на 4 групи:

- 1 група – пацієнти (n=18), яким проводилася ТУРП;
- 2 група – пацієнти (n=20), яким крім ТУРП додавали до лікування мірабегрон;
- 3 група – пацієнти (n=19), яким крім ТУРП додавали тамсулозин;
- 4 група – контрольна (n=18).

Мірабегрон – селективний агоніст β_3 -адренорецепторів, який діє на симпатичну складову іннервації СМ. Препарат розслаблює гладкі м'язи СМ,

збільшує об'єм сечовипускання, зменшує кількість позовів до сечовипускання й тим самим покращує якість життя пацієнтів.

Тамсулозин – препарат із групи α -адреноблокаторів, що є похідним сульфамойлфенетиламіну. Препарат вибірково блокує постсинаптичні α -адренорецептори гладких м'язів передміхурової залози, шийки СМ, простатичної частини уретри. У результаті знижується тонус гладких м'язів зазначених утворень та полегшується відтік сечі.

Метою дослідження стало виявлення та лікування СНСШ у ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів, які перенесли ТУРП.

По завершенні дослідження було продемонстровано наступний ступінь зменшення СНСШ у пацієнтів, яким проводилася ТУРП із застосуванням препаратів мірабегрон та тамсулозин:

- імперативне нетримання сечі зменшилось у середньому на 9%;
- нестримні позиви до сечовипускання – на 20%;
- відчуття неповного спорожнення – на 5%;
- напруження при сечовипусканні – на 7%;
- переривчасте сечовипускання – на 38%;
- слабкість струменя сечі – на 38%.

Отже, згідно з результатами дослідження, абсолютного позбавлення від СНСШ та ГСМ досягнути, на жаль, не вдалося. Однак зменшення проявів останніх здебільшого спостерігалось у пацієнтів з одночасним застосуванням ТУРП та прийомом препаратів мірабегрон та тамсулозин порівняно з контрольною групою та групою, де дані препарати не призначалися. Таким чином, результати комплексного лікування продемонстрували переваги над монотерапією ТУРП.

Висновки

1. Метаболізм-коригуюча та антихолінестеразна терапія дозволяє відновити функціональну здатність детрузора у хворих на ДГПЗ із декомпенсацією СМ шляхом усунення мікроциркуляторних розладів та енергодефіцитного стану, стимуляції нейромедіаторної та нейром'язової провідності та скорочення гладких м'язів.

2. Використання інтрауретральної хірургії при проведенні міні-PCNL на сьогодні є реальністю з огляду на меншу інвазивність цієї методики та достатньо високий рівень ефективності. Це дозволяє зменшити час оперативного втручання та є безпечнішим. Техніка антеградного переміщення є менш ефективною з огляду на обмеження застосування у зв'язку з незадовільною візуалізацією, особливо у пацієнтів без попередньо встановленої нефростоми, та суттєвим збільшенням часу операції.

3. Симультанне лапароскопічне втручання є оптимальним способом лікування комбінованої урологічної та загальнохірургічної патології, що суттєво знижує втрати (як часові, так і фінансові) пацієнта на комплексне лікування й обстеження у різних спеціалістів.

4. За даними десятирічного спостереження за пацієнтами із СНСШ та ГСМ було виявлено, що зменшення проявів останніх більшою мірою спостерігається у пацієнтів з одночасним застосуванням ТУРП та прийомом препаратів мірабегрон та тамсулозин порівняно з контрольною групою та групою, у якій дані препарати не призначалися. Таким чином, комплексне лікування має переваги над монотерапією ТУРП.

Узагальнюючи останні тенденції в лікуванні урологічних патологій, можна стверджувати, що майбутнє урології – за малоінвазивними інтрауретральними доступами, які скорочують час лікування, реабілітації та знижують ризики у післяопераційному періоді. Симультанний підхід, який давно вже відомий, дозволяє вирішити декілька проблем пацієнта одночасно, що покращує прогноз лікування. Застосування α -адреноблокаторів, похідних сульфамойлфенетиламіну, та метаболічної терапії в урології займає важливе місце як у вигляді монотерапії, так і при комплексному підході поряд з оперативним втручанням на органах сечовидільної системи.

Ж. Кюроя¹, М.Д. Сьоні², К. Надівані¹, Ф. Дьєрдьяй¹, Л. Геці¹, Б. Будай³, Т. Мартін¹, А. Ладань⁴, Е. Кішш⁵, К. Біро¹
¹ кафедра сечостатевої терапевтичної онкології та клінічної фармакології Національного інституту онкології,
² Університет Земмельвайса, ³ кафедра молекулярної генетики Національного інституту онкології, ⁴ кафедра хірургічної та молекулярної патології Національного інституту онкології,
⁵ Медичний центр Збройних сил Угорщини, відділення онкології, м. Будапешт, Угорщина

Предиктивні маркери застосування пазопанібу як терапії першої лінії при раку нирок

Для визначення ефективності та переносимості медичних препаратів найбільш важливими є дані реальної клінічної практики. Автори цього дослідження вивчали показники осіб із нирково-клітинною карциномою, щоб отримати результати, не проаналізовані у попередніх клінічних випробуваннях, у яких брали участь ретельно відібрані пацієнти. Метою дослідження було визначення ефективності лікування, частоти побічних ефектів та предиктивних маркерів терапії на основі аналізу ретроспективних даних пацієнтів із прогресуючими пухлинами нирок, які отримували пазопаніб.

Дослідники ретроспективно вивчали дані 81 пацієнта, що приймав пазопаніб як препарат першої лінії. Загальну виживаність (ЗВ) та виживаність без прогресування (ВБП) вважали кінцевими точками. Медіана ВБП та ЗВ становила 11,8 міс (95% довірчий інтервал [ДІ] 8,8-22,4) та 30,2 міс (95% ДІ 20,3-41,7) відповідно. Тяжкі побічні ефекти реєстрували лише у 11 (14%) пацієнтів. У пацієнтів молодше 65 років медіана ЗВ була 41,7 міс, в осіб старше 65 років (p=0,008) – 25,2 міс. За результатами дослідження доведено, що відсутність метастазів у печінку, молодший вік (<65 років) та наявність побічних ефектів є незалежними предиктивними маркерами, які подовжують ВБП та ЗВ.

Ключові слова: рак нирок, пазопаніб, метастази у печінку, побічні ефекти, ефективність.

Нирково-клітинна карцинома (НKK) становить лише 2% від усіх онкологічних захворювань [1], проте у структурі ниркових пухлин вона займає 90% [2]. Загальна п'ятирічна виживаність при цьому захворюванні невисока, усього 20-25% [3].

Прогресивним кроком у лікуванні НKK стало застосування низькомолекулярних інгібіторів тирозинкінази з дією на сигнальний шлях судинного ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor, VEGF) (сунітиніб, сорафеніб, пазопаніб), які інгібують внутрішньоклітинний домен VEGF-рецепторів (VEGFR).

Пазопаніб – це пероральний багатомішеневий інгібітор тирозинкінази, що діє на VEGFR, рецептори тромбоцитарного фактора росту (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) та тирозинкіназні рецептори c-Kit [4]. У третій фазі одного із клінічних випробувань, у якому брали участь 450 осіб, пазопаніб суттєво подовжував ВБП на відміну від плацебо (9,2 проти 4,2 міс, відносний ризик [ВР] 0,46, 95% ДІ 0,34-0,62). Крім того, було досягнуто підвищення ЗВ (21,1 проти 18,7 міс), але різниця між групами не була статистично значущою, оскільки пацієнти із групи плацебо переходили до групи пазопаніб (ВР смертності становив 0,91, 95% ДІ 0,71-1,16) [6]. Учасники добре переносили лікування. На основі результатів третьої фази дослідження пазопаніб був затверджений Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) США у жовтні 2009 року [7], а в лютому 2010 року він також отримав схвалення Європейського агентства лікарських засобів (EMA) [8].

Автори ретроспективно обробили велику базу даних осіб із раком нирок. Метою цього дослідження було виявлення характеристик пацієнтів, що підвищують ефективність лікування пазопанібом під час його повсякденного застосування. Завдання дослідження – проаналізувати ефективність та переносимість пазопаніб, а також визначити фактори, що подовжують ВБП та ЗВ.

Матеріали та методи Пацієнти

У цій роботі використані дані 2013-2019 років щодо пацієнтів із пухлинами нирок, яких лікували пазопанібом на базі кафедри сечостатевої терапевтичної онкології та клінічної фармакології Національного інституту онкології (м. Будапешт, Угорщина). Дослідження було схвалено Радою з медичних досліджень (21679-2/2016) та Етичним комітетом інституту.

У період із 11 травня 2013 року по 13 березня 2019 року 157 осіб розпочали лікування пазопанібом. Серед них дослідники обрали дані 81 пацієнта, який приймав пазопаніб у якості терапії першої лінії, переніс нефректомію та мав чистоклітинний тип карциноми за даними гістологічного дослідження.

Дані пацієнтів для ретроспективного аналізу отримали з електронної бази даних інституту. У всіх випадках початкова доза пазопаніб становила 800 мг/добу, яку учасники приймали щоденно. Зниження дози або відтермінування лікування здійснювали на розсуд онколога з урахуванням тяжкості побічних ефектів. Терапію продовжували до появи ознак прогресування захворювання, встановлених на підставі RECIST 1.1 (Критерії оцінки ефективності лікування при солідних пухлинах), виникнення непереносимого побічного ефекту або смерті. Стан пухлини оцінювали за допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії кожні 12 тижнів, а побічні явища реєстрували відповідно до СТСАЕ 4.0 та 5.0 (Загальні термінологічні критерії побічних явищ).

Результати

Характеристики пацієнтів

Середній вік пацієнтів становив 65,3 року (діапазон – 40-85 років), а співвідношення чоловіків та жінок було 1,9:1. Прогноз захворювання визначали відповідно до настанов Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна-Кеттерінга (MSKCC) [12]. Більшість досліджуваних належали до групи із проміжним прогнозом захворювання, а друга за величиною група мала сприятливий прогноз. Усім пацієнтам провели нефректомію, 19 (23%) особам виконали метастазектомію. У 36 досліджуваних метастази виявили під час встановлення діагнозу первинної пухлини (синхронні), натомисть як у 45 пацієнтів вони виникли пізніше (метахронні).

Ефективність лікування, предиктивні фактори та побічні ефекти

Середня тривалість терапії пазопанібом становила 16,1 міс (медіана – 8,7 міс, діапазон – 0,3-103,9 міс). У 20 (25%) досліджуваних дозу знизили через побічні явища, а в 11 (14%) осіб лікування було передчасно припинено. На кінець періоду спостереження 1 жовтня 2019 року 17 пацієнтів все ще отримували пазопаніб, у решти досліджуваних терапію припинили через прогресування захворювання (n=48) або смерть (n=16). Найкращим результатом була повна ремісія, яку встановили у 9 (11%) пацієнтів, часткову ремісію виявили у 24 (30%) осіб, стабільний перебіг – у 28 (35%) пацієнтів, а прогресування пухлини – у 6 (7%) осіб. Чотирнадцять (17%) пацієнтів не пройшли або не змогли пройти заключне обстеження. Після терапії пазопанібом застосовували подальші методи лікування та додаткові препарати. Тяжкі побічні ефекти (3-4-го ступеня) реєстрували нечасто: лише в 11 (14%) осіб. Водночас у 32 (39%) осіб не виявили жодних побічних явищ.

Після медіанного періоду спостереження тривалістю 43,0 міс медіана ВБП становила 11,8 міс, а медіана ЗВ – 30,2 міс. У пацієнтів із метастазами в печінку медіана ВБП була коротшою. До того ж в осіб без ремісії або побічних ефектів показник ВБП також був нижчим. Доведено, що зниження дози та наявність такого побічного ефекту, як діарея, є предиктивними факторами терапії пазопанібом, однак їх не слід вважати незалежними маркерами ВБП. За даними однофакторного аналізу, у пацієнтів, яким знизили дозу, ВБП була довшою.

Суттєвий вплив на ЗВ мали такі фактори: вік пацієнта, наявність метастазів у печінку, зареєстровані побічні ефекти та відповідь пухлини на лікування. Пацієнти, які перебували у групах із сприятливим, проміжним та несприятливим прогнозом, мали неоднакову медіану ЗВ: 31,5 (23,2-46) (n=35), 26,2 (12,9-40) (n=37) та 6,2 (2,9-6,2) (n=7) міс відповідно (p=0,02).

Обговорення

Дослідження було виконане на базі одного клінічного центру та містить ретроспективний аналіз даних пацієнтів із прогресуючою НKK, які приймали пазопаніб протягом 2013-2019 років.

Досліджувані особи із раком нирок належали до старшої вікової групи (медіанний вік – 63 роки), що є типовим для НKK. Співвідношення чоловіків до жінок, яке становило 1,9:1, також можна пояснити міжнародними тенденціями домінування чоловіків серед пацієнтів із НKK [13]. Медіана ВБП досліджуваних становила 11,8 міс, а медіана ЗВ – 30,2 міс, що дещо перевищувало показники, отримані у реєстраційних клінічних випробуваннях препарату (ВБП – 9,2 міс, ЗВ – 22,9 міс) [5, 6]. Слід зазначити, що досліджувана когорта у цьому випробуванні була більш однорідною, ніж у попередніх. Всі пацієнти перенесли

радикальну нефректомію та мали чистоклітинний тип карциноми за даними гістологічного дослідження. Водночас показники, наведені у цій роботі, зіставні з результатами раніше опублікованих наукових праць (ВБП – 4,6-12,4 міс, ЗВ – 21-29,9 міс) [10, 14-16]. Корейськими авторами було представлено 40-місячну медіану ЗВ [17], однак вони не обґрунтували настільки довгий період виживаності.

Згідно з аналізом найкращих результатів лікування, показник об'єктивної відповіді пухлини на терапію у цьому дослідженні становив 33%, що зіставно з результатами реєстраційного випробування (32,4%) [6], досліджень COMPARZ (31%) [10] і PRINCIPAL (30%) [15].

В Угорщині зареєстровано два препарати першої лінії для лікування НKK, витрати на які відшкодовує держава: сунітиніб та пазопаніб. За даними проспективного рандомізованого дослідження COMPARZ, метою якого було довести, що пазопаніб не менш ефективний, ніж контрольний препарат, ефективність цих препаратів є майже однаковою [9, 10]. В інших ретроспективних дослідженнях отримано подібні [17] або суперечливі результати [16]. За даними випробування PISCES [11] та корейського ретроспективного дослідження [17], пацієнти краще переносять терапію пазопанібом, ніж сунітинібом. У наведеному дослідженні пацієнти добре переносили лікування пазопанібом, тяжкі (3-4-го ступеня) побічні ефекти реєстрували рідко (лише у 14%), а у 43% осіб не було виявлено жодного небажаного ефекту. Найпоширенішими побічними ефектами були діарея (35%), загальна слабкість (17%), гіпертонія (14%), нудота/блювання (10%) та зниження функції печінки (7%), натомисть в учасників реєстраційного випробування найчастіше виявляли діарею (52%), гіпертонію (40%), зміну кольору волосся (38%) та нудоту (26%). Дисфункцію печінки встановлено у 53% осіб [6]. Можливою причиною цієї розбіжності є те, що під час рутинного лікування відсутня систематична реєстрація побічних ефектів на відміну від рандомізованих проспективних клінічних випробувань. У 25% пацієнтів дозу було знижено, що також вплинуло на частоту побічних ефектів. Вищі або подібні частки осіб, яким зменшували дозу, наведені в попередніх працях: у порівняльному дослідженні Motzer et al. (44%) [9], корейському (41%) [17] та угорському (28,9%) [14] дослідженнях. У випробуванні PISCES цей показник становив 13%, однак тут пазопаніб призначали лише протягом 10 тижнів. Невисока частка осіб, яким знижували дозу, є показником доброї переносимості препарату.

Автори додатково вивчали фактори, що впливають на виживаність. Вищі показники ВБП і ЗВ зареєстровано у пацієнтів, у яких не було метастазів у печінку (p=0,003 та p=0,0004 відповідно). Статистичну значущість метастазування у печінку підкреслили також Kim et al. [17], хоча у їхній роботі негативний результат був частково зумовлений метастазами у кістки. У цьому дослідженні кращі результати лікування було отримано у пацієнтів із повною або частковою відповіддю пухлини на препарат (p=0,007). Як і при застосуванні інших інгібіторів тирозинкінази [18-20], наявність побічних ефектів була достовірним предиктивним маркером суттєво тривалішої ВБП (усі побічні ефекти – p=0,0001, діарея – p=0,016), що підтверджує значущість побічних ефектів. Порівняно високий показник ЗВ зареєстровано у пацієнтів віком до 65 років (p=0,008), ймовірно, тому, що наявні в літніх осіб супутні захворювання та відповідна взаємодія між медичними препаратами ускладнювали їх лікування.

Враховуючи раніше опубліковані роботи, у цьому дослідженні проаналізовано найбільшу кількість пацієнтів з одного центру, що є перевагою випробування. Водночас його недоліком є ретроспективний аналіз даних.

Зважаючи на дані сучасних досліджень, застосування пазопаніб у якості препарату першої лінії при прогресуючій НKK навіть у невідібраних за певними ознаками осіб є ефективною терапією, яку пацієнти добре переносять. При цьому і ЗВ, і ВБП значно подовжуються за умов відсутності метастазів у печінку. Наявність побічних ефектів є незалежним предиктивним маркером довшої ВБП, натомисть молодший вік (<65 років) та об'єктивна відповідь пухлини на лікування є незалежними маркерами більш тривалої ЗВ.

Підготувала **Анна Сакалош**

За матеріалами: Kürönya Z., Szönyi M.D., Nagyiványi K. et al. Predictive Markers of First Line Pazopanib Treatment in Kidney Cancer. Pathol. Oncol. Res. 26, 2475-2481 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00853-9>

Тяжка ДГПЗ – в допомогу дутастерид від КВЗ!



Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.
Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/18477/01/01 від 10.12.2020.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози: консервативне лікування

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є поширеною проблемою серед чоловіків старше 50 років, і її поширеність із віком зростає. За останні 20 років фокус лікування ДГПЗ, завдяки появі інгібіторів 5 α -редуктази, змістився з хірургічного на медикаментозне. У статті представлені результати досліджень ефективності та безпечності препарату цієї групи – дутастериду у порівнянні його з іншими засобами для лікування ДГПЗ. Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, інгібітори 5 α -редуктази, дутастерид, Дустарін.

Поширеність ДГПЗ становить приблизно 10% серед чоловіків віком 30 років, 20% – серед тих, кому 40, сягає 50-60% серед чоловіків віком 60 років і 80- 90% серед осіб 70-80 років (Roehrborn C.G., 2005). ДГПЗ може протікати безсимптомно, однак у частини пацієнтів супроводжується вкрай неприємними симптомами нижніх сечових шляхів (СНСШ), збільшенням розміру передміхурової залози (ПЗ), зменшенням швидкості потоку сечі й навіть епізодами гострої затримки сечі (ГЗС) (Kim E.H., 2018).

Вибір тактики лікування ДГПЗ

Сучасна терапія хворих на ДГПЗ зводиться до трьох лікувальних тактик:

- Динамічне спостереження показано у пацієнтів, у яких СНСШ виражені не сильно, не знижені якість життя і рівень соціальної активності. Зазвичай у таких хворих за міжнародною шкалою сумарної оцінки симптомів захворювань передміхурової залози (ПЗ) (International Prostate Symptom Score – IPSS) сума балів становить ≤ 7 за відсутності залишкової сечі.
- Оперативне лікування виконується у пацієнтів із вираженою симптоматикою, із залученням у процес верхніх сечовивідних шляхів, щодо яких є підстави припускати, що консервативне лікування буде неефективним. При цьому сумарний бал за шкалою IPSS становить ≥ 20 .
- Лікарська терапія може бути показана пацієнтам із помірно вираженою симптоматикою, за відсутності показань або за наявності медичних чи соціальних протипоказань до оперативного лікування. Ця найбільша група пацієнтів становить 60–70%.

Останнім часом відзначається зростання інтересу до медикаментозної терапії. Це стало можливим у зв'язку з появою лікарських засобів, що чинять істотний вплив на патогенез ДГПЗ. Серед сучасних лікарських засобів провідними є α -адреноблокатори, інгібітори 5α -редуктази (5-ARI). Крім того, в останні роки почали успішно застосовуватися антагоністи мускаринових рецепторів, інгібітори фосфодієстерази 5 типу, а також агоністи β_3 -блокаторів та рослинні препарати. У ряді випадків призначають комбінації цих препаратів.

5-АРІ застосовуються у пацієнтів із середнім та тяжким перебігом ДГПЗ. Із препаратів, призначених для консервативної терапії хворих на ДГПЗ, тільки 5-АРІ здатні впливати на об'єм ПЗ. Це пов'язано з їхнім інгібуючим впливом на ключовий у перетворенні тестостерону на дигідротестостерон (ДГТ) фермент – 5 α -редуктазу, який стимулює активність ДНК у ядрах клітин ПЗ та їх ріст, а також пригнічує апоптоз. Збільшення числа проліферативних і зменшення числа загиблих клітин призводить до збільшення об'єму ПЗ та формування ДГПЗ. При блокуванні цього ферменту пригнічуються проліферативні процеси, індукується апоптоз, а об'єм ПЗ зменшується (Неймарк А.И., 2020).

Основні препарати для консервативного лікування ДГПЗ

Традиційно основною метою лікування ДГПЗ було поліпшення СНСШ, і лише нещодавно терапія почала зосереджуватися на профілактиці прогресування захворювання та запобіганні ускладненням, які можуть бути пов'язані із ДГПЗ, такими як гостра затримка сечі (ГЗС). Виявилось, що 5-АРІ дозволяють зменшити об'єм ПЗ, тим самим змінюючи перебіг захворювання та попереджаючи його подальше прогресування (**Emberton M., 2008**). Для клінічного застосування доступні два 5-АРІ: дутастерид та фінастерид. Ці засоби інгібують 5 α -редуктазу, однак фінастерид інгібує лише 5 α -редуктазу 2 типу, натомість як дутастерид – усі три її типи (**Andriole, G., 2004**):

- 5 α -редуктаза 1 типу: переважно експресія та активність у шкірі й печінці;
- 5 α -редуктаза 2 типу: переважно експресія та активність у ПЗ;
- 5 α -редуктаза 3 типу: переважно експресія та активність у шкірі, мозку, молочній залозі.

5-AP1 індують апоптоз клітин епітелію ПЗ (Rittmaster R.S., 1996), що призводить до зменшення розміру залози приблизно на 18-28% та зниження рівня циркулюючого простат-специфічного антигена (ПСА) приблизно на 50% після 6-12 міс лікування (Naslund M.J., 2007). Дослідження R.V. Clark (2004) показало, що постійне лікування дутастеридом знижує концентрацію ДГТ у сироватці крові приблизно на 95%, натомість як фінастеридом – на 70,8%, що, ймовірно, пов'язано з більш тривалим періодом напіввиведення

дутастериду порівняно із фінастеридом (5 тижнів проти 6-8 год). **Z. Zhou та співавт. (2020)** провели метааналіз, який включав шість досліджень ($n=2041$) і мав на меті порівняти ефективність та безпечність дутастериду (0,5 мг/день) та фінастериду (5 мг/день) при лікуванні ДГПЗ протягом ≥ 6 міс. Аналіз продемонстрував значно більше зниження IPSS та ПСА у групі дутастериду порівняно із групою фінастериду, натомість як істотних відмінностей у зменшенні об'єму ПЗ та зміні пікової швидкості потоку сечі (Q_{max}) виявлено не було. Було показано, що поліпшення від застосування обох 5-АРІ спостерігається вже за кілька тижнів, а досягати максимальної ефективності можна за 6 міс терапії (**Chughtai B., 2016**).

Використання блокаторів α_1 -адренорецепторів, що присутні на шийці сечового міхура та стромальних гладких м'язів ПЗ, призводить до розслаблення останніх. Вплив на динамічний компонент ДГПЗ дозволяє зменшити СНСШ, але не запобігає прогресуванню захворювання. Нестабільність детрузора сечового міхура може розвинути у пацієнтів із погіршенням відтоку сечі внаслідок ДГПЗ, що може призвести до надмірної активності сечового міхура та збільшення терміновості й частоти сечовипускання. В усуненні цих симптомів можуть допомогти антагоністи мускаринових рецепторів, які блокують ці рецептори й знижують тону гладких м'язів. Таким чином, тільки 5-АР1 впливають саме на об'єм ПЗ, а не лише зменшують тону м'язів для нормалізації відтоку сечі (Michael N., 2020).

Згідно з рекомендаціями Європейської та Американської урологічних асоціацій, лікування 5-АРІ слід розглядати у чоловіків із середньою та тяжкою формами СНСШ і збільшенням ПЗ (>40 мл) та/або підвищеною концентрацією ПСА (>1,4-1,6 нг/мл). Вони можуть зменшити ризик ГЗС та необхідності хірургічного втручання.

Довготривале дослідження з використанням дутастериду у чоловіків із СНСШ, збільшенням ПЗ >30 мл та підвищеним ризиком прогресування захворювання показало, що цей препарат знижує СНСШ принаймні настільки ж ефективно, як і α_1 -блокатор тамсулозин. Чим більшим був вихідний об'єм ПЗ (або рівень ПСА у сироватці крові), тим вираженішою виявилася користь дутастериду порівняно із тамсулозином (Roehrborn C.G., 2009). До того ж 5- α -PI, порівняно з α_1 -блокаторами, зменшують довгостроковий (більше 1 року) ризик ГЗС або необхідності хірургічного втручання (McConnell J.D., 2003).

Клінічно доведена ефективність та безпечність цитастерида

У 2002 році перше клінічне дослідження повідомило про ефективність дутастериду в дозі 0,5 мг/добу (Roehrborn C.G., 2002). У цьому дослідженні (n=4325) 2167 чоловіків отримували дутастерид, а 2158 чоловіків – плацебо. Основними кінцевими точками були зміни індексу симптомів Американської урологічної асоціації (AUA-SI) та ризик ГЗС. Вторинними кінцевими точками були зміна рівня ПСА, концентрації тестостерону та ДГТ, загального об'єму ПЗ, $Q_{\max}$ та ризику хірургічних втручань. Через 24 міс сироватковий ДГТ знизився від вихідного рівня у середньому на 90,2%, а загальний об'єм ПЗ та перехідної зони зменшився на 25,7 та 20,4% відповідно. Рівень ПСА у сироватці крові знизився на 52,4% у групі, яка отримувала дутастерид, порівняно із підвищенням цього показника від вихідного рівня на 15,8% у групі плацебо. Оцінка симптомів почала покращуватися через 3 міс, зі зменшенням вираженості СНСШ на 21,4% через 24 міс. Зниження ризику ГЗС становило 57% через 24 міс, а ризик хірургічних втручань, пов'язаних із ДГПЗ, склав 48% порівняно із плацебо. Показник $Q_{\max}$ почав значно покращуватися через 1 міс, зі збільшенням на 2,2 мл/с через 24 міс.

O'Leary та співавт. (2003) продемонстрували клінічно та статистично значущі покращення середнього показника якості життя за допомогою дутастериду порівняно із плацебо. Після 2-4 років лікування 5-APІ покращували IPSS приблизно на 15-30%, зменшували об'єм ПЗ на 18-28% і збільшували $Q_{\max}$ на 1,5-2,0 мл/с у пацієнтів із СНСШ (**Kirby R.S., 2003**). У дослідженні **J. Barkin (2009)** відзначено збільшення $Q_{\max}$ +0,6 мл/с при прийомі плацебо та +2,2 мл/с при застосуванні дутастериду ($p < 0,001$), при цьому загальний об'єм ПЗ та перехідної зони зменшився у середньому на 25,7% у групі дутастериду. Відносний ризик ГСМ при застосуванні дутастериду порівняно із плацебо становив 0,43 (95% довірчий інтервал [ДІ] 0,29-0,62), так само і відносний ризик операцій,

пов'язаних із ДГПЗ, був значно знижений. **Р. Топен та співавт. (2013)** також показали, що дутастерид суттєво зменшує клінічне прогресування ДГПЗ із відношенням шансів 0,47 (95% ДІ 0,37-0,59, $p < 0,001$). Додатковою перевагою дутастериду є зменшення ніктурії, яка сильно погіршує якість життя пацієнтів із ДГПЗ (**Kuhlmann P.K., 2021**).

У дослідженні **Z. Mitri (2016)** було проведено мас-спектрометрію, яка показала, що дутастерид, окрім 5α -редуктази 1 та 2 типів, блокує реакцію перетворення тестостерону на ДГТ, за яку відповідає 5α -редуктаза 3 типу. При цьому дутастерид є набагато потужнішим інгібітором 5α -редуктази 3 типу, ніж 2 типу. Експресія цього ферменту, за даними **K. Yamana (2010)**, здебільшого відбувається у шкірі, мозку, молочній залозі та клітинах раку молочної залози, що може свідчити про важливу роль 5α -редуктази 3 типу у виробленні андрогенів у цих та інших периферичних тканинах. Цікаво, що 5α -редуктаза 3 типу надмірно експресується у тканинах раку ПЗ порівняно з нормальною тканиною (**Uemura, 2008**). **Titus та співавт. (2014)** також експериментально підтвердили надмірну експресію саме цього типу ферменту при раку ПЗ порівняно з 5α -редуктазою 1 і 2 типів. Таким чином, завдяки своїй здатності блокувати всі три типи 5α -редуктази, дутастерид є перспективним засобом для профілактики канцерогенезу. Дослідження, що вивчало вплив дутастериду на зменшення ракових захворювань ПЗ (**REDUCE**), продемонструвало значно нижчий ризик ГСМ у чоловіків, які отримували препарат протягом 4 років (1,6% проти 6,7% для плацебо) (**Andriole G.L., 2010**). Додатково перевагою дутастериду як інгібітора усіх трьох типів 5α -редуктази є його доведена користь у лікуванні андрогенетичної алопеції (**Arif T., 2017**).

У дослідженнях частота побічних ефектів була лише трохи вищою серед пацієнтів, які отримували дутастерид, ніж у групі плацебо (19% проти 14%) (Roehrborn C.G., 2002). При застосуванні дутастериду протягом 4 років вона, як правило, із часом зменшувалася, однак гінекомастія мала відносно сталий рівень захворюваності: 1,3% на 1-2-му році терапії, 1,8% – на 3-му та 0,7% – на 4-му році (Debruyne F., 2004). Найпоширенішими побічними явищами при застосуванні дутастериду були зниження лібідо, еректильна дисфункція й рідше порушення еякуляції (Corona, G., 2017). Цікаво, що частота виникнення більшості пов'язаних із препаратом побічних явищ зменшилася серед пацієнтів, які отримували дутастерид протягом 48-місячного періоду дослідження (Debruyne F., 2004). Частота побічних явищ, які призвели до відміни препарату, становила менше 1%.

На українському фармацевтичному ринку дустатерид представлений препаратом **Дустарін** (виробництва АТ «Київський вітамінний завод»), який є ефективним засобом консервативного лікування ДГПЗ із клінічно доведеною ефективністю та безпечністю. Його застосування дозволяє не лише зменшити прояви захворювання, а й запобігти його прогресуванню, а також потенційно знизити ризик малігнізації.

Отже, на сьогодні інгібітори 5 α -редуктази є найбільш ефективними й перспективними засобами терапії ДГПЗ, оскільки мають унікальну здатність зменшувати об'єм ПЗ. Дустарін, завдяки високому профілю безпеки та клінічно доведений ефективності, може успішно використовуватися для консервативного лікування хворих на ДГПЗ.

Література

1. Kim E.H. The use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol.* 2018 Jan; 5(1): 28-32. doi: 10.1016/j.ajur.2017.11.005.
2. Неймарк А.И. Консервативная терапия больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы ингибиторами 5- α -редуктазы // Московский уролог. № 1, 2020.
3. Wu C. Dutasteride for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* Volume 14, 2013 – Issue 10. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.797965>.
4. Kuhlmann P.K. Dutasteride Improves Nocturia but Does Not Lead to Better Sleep: Results from the REDUCE Clinical Trial. *J Urol.* 2021 Jun; 205(6):1733-1739. doi: 10.1097/JU.0000000000001640. Epub 2021 Feb 19.
5. Toren P. Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ* 2013; 346 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f2109> (Published 15 April 2013).
6. Marihart S. Dutasteride: A Review of Current Data on a Novel Dual Inhibitor of 5 α Reductase. *Rev Urol.* 2005 Fall; 7(4): 203-210.
7. Zhou Z. Efficacy and safety of dutasteride compared with finasteride in treating males with benign prostatic hyperplasia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2020 Aug; 20(2): 1566-1574. doi: 10.3892/etm.2020.8851.
8. Mitri Z. The role of 5-alpha reductase 3 in steroid metabolism. The university of texas md anderson cancer center uthealth graduate school of biomedical sciences dissertations and theses. May 2016.
9. Yamana K. Human type 3 5 α -reductase is expressed in peripheral tissues at higher levels than types 1 and 2 and its activity is potentially inhibited by finasteride and dutasteride. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2010;2(3):293-299 DOI:10.1515/HMBICI.2010.035.
10. Gravas S. European Association of Urology Guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (luts) – update March 2021.
11. McVary K.T. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Revised, 2010.

Підготувала **Анастасія Романова**

В.С. Копча, д. мед. н., професор, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; **А.М. Бондаренко**, д. мед. н., КП «Криворізька міська клінічна лікарня № 2» КМР, КП «Криворізький Центр здоров'я» КМР; **І.В. Сай**, КНП «Криворізька міська лікарня № 7» КМР

COVID-19: особливості ураження легень і причини пошкодження нирок

Метою роботи був аналіз особливостей ураження легень у зіставленні з патогістологічними відомостями про пошкодження нирок при COVID-19 зі спробою знайти об'єктивні причини зазначеної патології. Ураження нирок досі вважають переважно вторинним і пов'язаним із поліорганною недостатністю (ПОН), гіпоксією, ішемією, синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) при тяжкому і вкрай тяжкому ступеню хвороби. Водночас встановлено, що початкові клініко-лабораторні ознаки ниркової патології (у вигляді підвищення рівня креатиніну й сечовини в крові, протеїнурії, циліндрурії, а згодом й олігурії) збігаються в часі (на 5-ту – 7-му – 10-12-ту добу хвороби) з прогресуванням ураження легень, або коронавірусної «пневмонії», що в більшості випадків патогенетично і клінічно є спочатку інтерстиційним, а згодом – альвеолярним набряком легень (як і в разі грипозного ураження легень). Характерною особливістю цієї «пневмонії» (набряку легень) й ураження нирок є їх «відстроченість» і поступове, досить повільне, але неухильне прогресування. Здійснений аналіз дав можливість зробити висновок про те, що при COVID-19 узакане ураження з вислідом у гострий тотальний нефронефроз є наслідком прямої поєднаної вірусно-медикаментозної цитотоксичної дії на нирковий епітелій, що патоморфологічно проявляється як тотальний нефронефроз, а клінічно – у вигляді гострої ниркової недостатності, що в багатьох випадках завершується смертю пацієнта. **Ключові слова:** COVID-19, набряк легень, ураження нирок, патоморфологія, нефропатія, нефронефроз.

Досвід коронавірусної пандемії показав, що жодна з країн світу, незалежно від рівня розвитку економіки і медицини, різних можливостей для масового проведення протиепідемічних заходів, ні самотійно, ні в кооперації не змогла забезпечити адекватний захист свого населення від COVID-19. Усі країни світової спільноти виявилися зовсім не готовими до такої пандемії і залишилися фактично беззахисними перед новою вірусною атакою.

Незважаючи на відносно невисокий рівень летальності при COVID-19 (2,2% – у світі; 2,3% – в Європі та 1,7% – в Україні), ця хвороба становить серйозну загрозу для окремих категорій населення: осіб старше 50 років, хворих на цукровий діабет (ЦД) і людей із супутніми захворюваннями легень.

Майже за рік «знайомства» з новою коронавірусною інфекцією стало відомо, що клінічна картина COVID-19 не має патогномонічних симптомів та синдромів і принципово не відрізняється від клініки звичайної гострої респіраторної вірусної інфекції.

Клінічно і патогенетично COVID-19 схожа на грип. Особливо це стосується тяжких форм, оскільки в обох випадках передусім привертає увагу розвиток так званих вірусних пневмоній.

Зважаючи на безпосереднє ураження SARS-CoV-2 альвеолоцитів, інтерстиційні ковідні пневмонії, імовірно, можуть розвинутиися, однак насправді це стається значно рідше, ніж діагностується. Справа в тому, що патогенетично ковідні і грипозні «пневмонії» є радше набряком легень, спочатку інтерстиційним, а потім, у разі прогресування, – альвеолярним [1-4]. Істотною відмінністю є тільки швидкість появи і темпи розвитку цього набряку. При грипі він виникає рано – на 1-шу – 3-тю добу хвороби і розвивається доволі швидко (іноді – блискавично), що вкрай ускладнює ефективну терапію. У разі COVID-19, навпаки, той набряк легень, який називають «пневмонією», зазвичай виникає пізніше – на 5-ту – 7-му, а іноді й ще пізніше – на 10-12-ту добу хвороби і розвивається досить повільно, з поступовим, але неухильним наростанням дихальної недостатності. Ці дані повністю підтверджуються результатами патоморфологічних досліджень [4], а також інструментальними методами у вигляді різних видів комп'ютерної томографії (КТ), яка при COVID-19 фактично стала обов'язковою і повсюдною, а скоро взагалі може перетворитися на рутинне обстеження.

Томографічний синдром у вигляді «матового скла» більшість клініцистів позиціонують як «патогномонічний». Однак насправді він таким у жодному разі не є, оскільки виявляється не лише при різноманітній легеневої патології, а й у здорових огрядних людей під час фази видиху. Крім цього зазначений синдром стає видимим лише тоді, коли томографічний «зріз» тканини легень становить < 4 мм [5]. Для ураження легень при COVID-19 ця ознака ще раз підтверджує той факт, що йдеться не про «пневмонію», а саме про набряк легень. Для цього є пояснення.

Так, за наявності клінічних і лабораторних ознак дихальної недостатності (наприклад, у вигляді задишки й зниження сатурації киснем менше 95% при пульсоксиметрії) зазвичай тільки в разі відсутності змін при звичайній рентгенографії органів грудної порожнини вдаються до КТ-обстеження легень, під час якого і виявляють синдром «матового скла» у вигляді підвищеної щільності легеневої тканини. Очевидна яскрава розбіжність даних звичайної рентгенографії і КТ в того самого хворого в той самий час і з такою самою патологією! Але за фактом ніякої неузгодженості немає. Усі відмінності з'ясовні. Так, інтенсивність рентгеновського випромінювання при звичайній рентгенографії істотно вища за таку при КТ. Тому й зміни в інтерстиції легень у вигляді його підвищеної щільності будуть помітні тільки на КТ-знімках, адже під час звичайної рентгенографії проміння проходить крізь таку слабку перешкоду практично вільно. Чутливість КТ значно вища, тому саме при КТ уловлюватимуться навіть незначні зміни в тканині легень.

До формування томографічної картини у вигляді «матового скла» призводять декілька основних морфологічних змін у тканинах легень. Це накопичення рідини в інтерстиційному просторі на тлі збереження повітряності альвеол і бронхіол; часткове незначне заповнення альвеолярного апарату рідиною (ексудат, трансудат) і клітинними елементами (пошкоджені епітелії, лейкоцити або еритроцити при геморагічному набряку). Якщо альвеоли будуть повністю заповнені, а отже – безповітряні, при КТ формується томографічний синдром «консолідації». І тільки на цьому етапі зазначені зміни будуть доступні для візуалізації під час звичайної рентгенографії [5]. Тому при інтерстиційних пневмоніях, інтерстиційному набряку легень чітко видима патологія на КТ-зображенні є непомітною для звичайного рентгенографічного дослідження.

Це також можна підтвердити й клінічно. Так, при інтерстиційних пневмоніях та інтерстиційному набряку легень не чути патологічних аускультативних феноменів, необхідних для встановлення діагнозу пневмонії. Дрібнопухирцевих вологих, а часто й сухих хрипів ми не чуємо через відсутність рідкого вмісту в альвеолах. Навіть ослаблення дихання і посилення «голосового тремтіння» зазвичай не вдається визначити, оскільки процес дифузний, а згадані методи використовують порівняльний принцип над симетричними ділянками легень.

Тобто ані клінічно, ані рентгенологічно (при звичайній рентгенографії) ми не можемо виявляти інтерстиційні зміни легень. Ці методи надто грубі проти КТ, і це доводить, що при COVID-19 основною патологією легень є прогресуючий набряк, а не «ковідна пневмонія».



В.С. Копча

Підтверджується це й запропонованою нами раніше (ще в квітні 2020 р.) тактикою терапії грипозних і ковідних «пневмоній», яка забезпечувала чіткий клінічний ефект [1-4], але спочатку не лише заперечувалася, а й категорично заборонялася вітчизняною офіційною, а раніше – і світовою медициною. Йдеться про успішне застосування дексаметазону в терапії тяжких форм COVID-19, і лише в червні 2020 р., після майже півроку від початку пандемії, дексаметазон визнали як «новацію».

Саме застосування дексаметазону, який серед глюкокортикоїдних препаратів має максимальну протинабрякову дію, забезпечило яскравий клінічний ефект у лікуванні грипозних і ковідних «пневмоній». Тож це ще раз переконливо доводить той факт, що ми маємо справу не з пневмонією, а з інтерстиційним набряком легень, а отже, і підходи до його лікування мають бути по суті іншими, ніж при пневмоніях.

Таке розуміння вкрай важливе, оскільки сам термін «пневмонія», а ще й із досить тяжким перебігом, а також серйозним ризиком можливої смерті, у свідомості лікаря-практика асоціюється з необхідністю проведення масивної багатокомпонентної інтенсивної й тривалої антибіотикотерапії.

Проте навіть пересічна людина знає, що антибіотики на віруси не діють. Тобто їх профілактичне призначення не лише не виправдане і безперспективне, а й таїть у собі серйозні загрози у вигляді селекції антибіотикорезистентних штамів, побічних токсичних ефектів, а також пов'язаних із ними ускладнень! Проте, незважаючи на це, у більшості випадків у терапії хворих на ковідні «пневмонії» присутня поліпрагмація з антибіотиками.

Спочатку це не спричиняло занепокоєння, особливо на перших етапах становлення лікувальної тактики і стратегії. Основною спрямованістю була розробка і аналіз терапії ковідної «пневмонії». Тому не особливо звертали увагу на пошкодження інших органів і систем (нирок, печінки та ін.), оскільки пов'язували їх не з прямою цитотоксичною дією збудника або токсичними ефектами медикаментів, а із синдромом ПОН, що часто формується внаслідок тяжкої основної первинної патології.

Але згодом клініцисти почали звертати увагу на клініко-лабораторні ознаки ураження печінки, які все частіше виникали у хворих, а також нирок і серця, що вже було складно пов'язати саме із синдромом ПОН. Із проблемою кардіопатології в разі COVID-19 розібралися досить швидко, логічно пов'язавши її безпосередньо із застосуванням похідних хлорохіну і гідроксихлорохіну, окремих макролідів і фторхінолонів, кардіотоксичність яких була вже загальновідома. Це й дало можливість доволі швидко відмовитися від застосування протималарійних препаратів – вони показали повну відсутність ефективності при COVID-19. Проблема субклінічного ураження печінки у вигляді підвищення активності сироваткових трансаміназ також пов'язали з медикаментозною гепатотоксичністю. І це припущення виявилось правильним, оскільки підвищення активності трансаміназ було транзиторним і поступово зникало після відміни медикаментів.

А от пошкодження нирок при COVID-19 досі вважають переважно вторинними і пов'язаними з ПОН, гіпоксією, ішемією, ДВЗ-синдромом у разі тяжкого та вкрай тяжкого ступеня хвороби. Але усе ж привертає увагу те,

що ураження нирок зазначається і прогресує паралельно з коронавірусною «пневмонією» і виникає також на тлі масивного застосування медикаментів, що є достатньо нефротоксичними. Варто зазначити, що пошкодження нирок у хворих на COVID-19 переважно спостерігають при супутньому ЦД, тобто при вже наявній діабетичній нефропатії, а отже, нирки в цієї категорії хворих значно чутливіші до нефротоксичних чинників.

Було встановлено, що перші клініко-лабораторні симптоми ниркової патології спостерігали у хворих на COVID-19 на 5-ту – 7-му – 10-12-ту добу хвороби. Симптоми проявлялися у вигляді підвищення сироваткового рівня креатиніну і сечовини, незначної протеїнурії, циліндрурії (у вигляді зернистих циліндрів). Пізніше, на тлі прогресування хвороби і наростання рівня креатиніну й сечовини, у хворих спостерігалася олігурія, а потім вже й анурія. Причому нефропатія виникала практично паралельно з ковідною «пневмонією» і також разом із нею неухильно прогресувала.

Етіологія ураження нирок у хворих на COVID-19 досі остаточно не з'ясована, але все ж, незважаючи на наведені очевидні факти, більшість клініцистів-практиків пов'язують її із синдромом ПОН, ішемією і ДВЗ-синдромом. Прямую ж цитотоксичною дією збудника COVID-19 або токсичною дією ліків на нефроцити ураження нирок практично ніхто не пояснює, хіба що на рівні гіпотези або віддаленого припущення.

Також у доступному інформаційному просторі немає достатніх і об'єктивних даних про патоморфологічну гістологічну картину пошкодження нирок при коронавірусній інфекції [6-8].

Тому наступною метою роботи була спроба знайти об'єктивні причини ниркової патології при COVID-19.

Під час огляду макроскопічно нирки червонувато-коричневого насиченого кольору (повнокровні). Їх розміри не збільшені, відповідають статі й віку померлих і в середньому становлять: довжина – 10-12 см, ширина – приблизно 5 см; товщина – приблизно 3,5 см. Поверхня нирок вкрита кратероподібними заглибленнями, дно яких вистлане кров'янистими масами. Ці утворення не пов'язані з нефросклерозом. Їхня глибина становить від 2 до 5 мм, діаметр коливається від 3 до 6 мм. Фіброзна капсула знімається легко. Підкапсульної кровотечі немає. На розрізі межі шарів (кіркового й мозкового) нечіткі, глибина кратероподібних утворень визначається на рівні кіркового шару, не виходячи за нього. На розрізі ці утворення зовні нагадують «інфаркти» кіркового шару, але гістологічно інфаркти не виявляються. Лоханки й чашечки – без макроскопічних особливостей і змін.

Патогістологічна картина ураження нирок при більшості патологічних процесів характеризується однотипністю й універсальністю, а саме – пошкодженням тубулярного апарату нирок, що проявляється різною мірою і різними видами дистрофії (білковою, жировою, вакуольною), часто некрозом епітелію ниркових каналців

кіркової частини нефрона. Найчастіше всі зміни зазначають саме у проксимальних каналцях, як у звивистій, так і у прямій їх частині (рис. 1, 2). Така картина фактично не залежить від етіології пошкодження (крім травматичної) і рівною мірою спостерігається в разі: прямого токсичного, імунного, у тому числі аутоімунного, а також токсико-алергічного ураження нирок; циркуляторного (ішемічного) пошкодження, зокрема при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС); так званого синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ); ДВЗ; синдрому ПОН, а також прямого вірусного ураження ниркових клітин [7-10].

За наявності всіх зазначених етіологічних чинників клубочковий апарат нирок практично не страждає.

Імовірно, така універсальність гістологічної картини зумовлена вищою чутливістю каналцевого епітелію до дії прямих і опосередкованих пошкоджувальних чинників, а також з істотною відмінністю системи кровопостачання клубочкового й тубулярного апарату нирок. Так, у васкуляризації одного ниркового тільця (клубочка) беруть участь понад 50 капілярів, а капілярна сітка каналців уже за фактом вторинна, оскільки утворюється і живиться з виносної артеріоли клубочка, причому практично в усіх відділах ниркового каналця. Таким чином, тубулярний апарат, якщо порівняти з клубочковим, має менший ступінь гемодинамічного і метаболічного забезпечення. Необхідно вказати, що візуальні макроскопічні зміни (ультраструктурні зміни клітин при світловій мікроскопії недоступні) каналцевого апарату переважно спостерігаються в кіркових відділах тубулярного апарату (проксимальні й дистальні звивисті каналці) і рідко – у прямих відділах і тонкій частині каналцевого апарату.

На мікрознімках чітко видно венозне повнокрів'я, незначні зміни епітелію каналців, вогнищево – епітелій каналців у стані білкової, жирової або вакуольної дистрофії. Просвіти каналців нерівномірно розширені, містять подекуди зернисті циліндри. Клітини епітелію без'ядерні, із крихтеподібними або зернистими грудочками. Характерним ураженням нирок при COVID-19 є виражене пошкодження не лише каналцевого апарату ниркового нефрона (найчастіше проксимального відділу каналців і звивистих каналців), а й клубочкового апарату нирки, незважаючи на високий рівень його васкуляризації. Патогістологічні зміни в кірковій речовині нирки при COVID-19 проявляються у вигляді венозного повнокров'я, помірного збільшення розмірів ниркових тілець (ниркових клубочків), суттєвим розширенням і деформацією порожнини під зовнішньою капсулою ниркових клубочків з наявністю в цих порожнинах тканинного детриту у вигляді деградуючих клітин епітелію клубочка (подоцитів, можливо мезангію і ендотелію капілярів), а також конденсацією і зморщенням судинного капілярного апарату ниркового клубочка.

Характерною патогістологічною ознакою при COVID-19 є виражене ураження проксимальних звивистих каналців у кірковій речовині з накопиченням в їх просвіті зернистих циліндрів (деградує епітелій каналців) і практично відсутність зернистих циліндрів у прямій частині каналців (у тому числі й у петлях Генле) в мозковій речовині нирок.

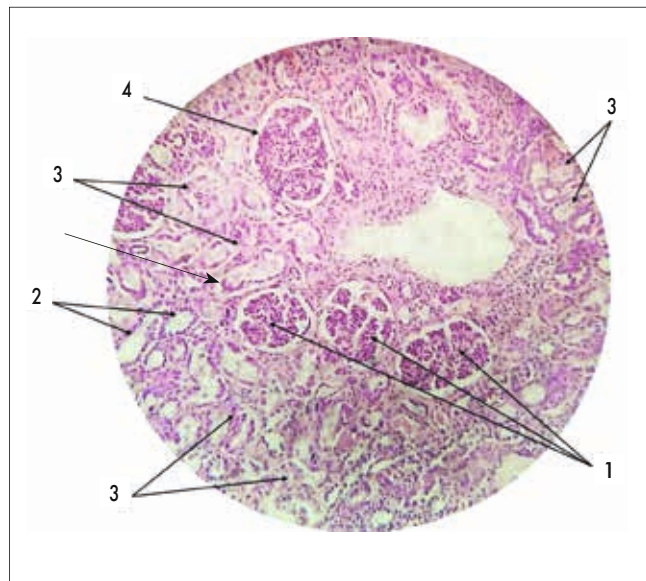


Рис. 1. Кіркова речовина нирки (світлова мікроскопія, збільшення 40×10):

1 – капілярна сітка клубочка нефрона; 2 – звивисті дистальні ниркові каналці; 3 – виражені дистрофічні й некробіотичні зміни епітелію звивистих проксимальних ниркових каналців; 4 – зовнішня капсула нефрона; 5 – вісцеральна капсула нефрона; 6 – епітелій ниркового каналця

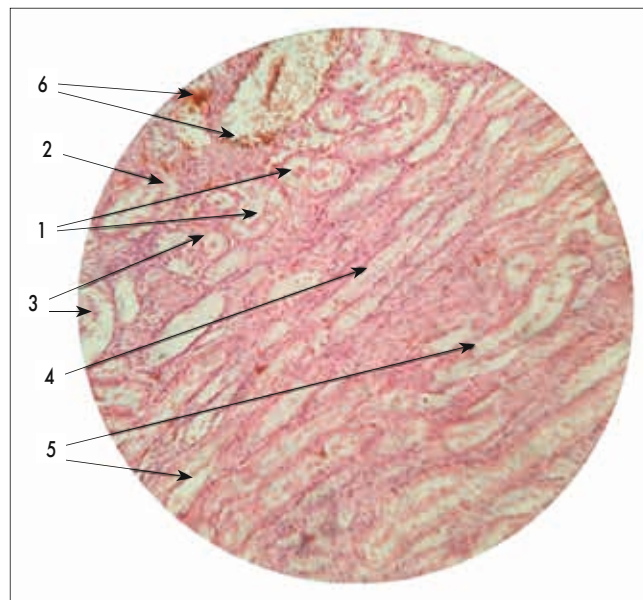


Рис. 2. Мозкова і кіркова речовина нирки (світлова мікроскопія, збільшення 40×10):

1 – проксимальні відділи звивистих ниркових каналців; 2 – некрози й дистрофія епітелію ниркового каналця; 3 – зернисті циліндри в порожнині каналця; 4 – тонкі частини каналців нефронів; 5 – збірні трубочки; 6 – крововиливи

Таким чином, сумарно патогістологічно картину ураження нирок при COVID-19 можна розглядати як тотальний нефронекроз.

Ті нечисленні дослідження, проведені раніше у хворих на COVID-19, практично збіглися з результатами нашої роботи. Так, при світловій мікроскопії була виявлена картина гострого каналцевого пошкодження у вигляді зникнення щіткової облямівки, вакуольної дистрофії і некрозів епітелію каналців з оголенням базальної мембрани, розширенням просвіту каналців і накопиченням в них деградує епітелію у вигляді зернистих циліндрів. Також спостерігалася дифузна агрегація еритроцитів у перитубулярних і клубочкових капілярах, іноді мікротромби в судинній сітці клубочків були без деструкції еритроцитів, без тромбоцитів і без фібринових тромбів. Особливістю агрегації еритроцитів у мікроциркуляторному руслі ниркових капілярів було те, що така агрегація не містила тромбоцитів, фрагментів еритроцитів, фібринових тромбів або фібриноїдного некрозу. Також зазначені зміни в клубочках нефронів у вигляді сегментарного пошкодження ендотелію (піниста дегенерація) і епітелію (вакуолізація) [7, 8].

Наведена картина ілюструє саме гострий тотальний нефронекроз – на відміну від гострого тубулярного нефронекрозу, що буває найчастіше. Але, незважаючи на цю відмітну особливість, все ж залишаються нез'ясованими причини не лише такого особливого ураження нирок, а й взагалі етіологія цього пошкодження при COVID-19.

Усі можливі причини ураження нирок були зазначені раніше. І в разі інфекції COVID-19 усі вони можливі. Адже при цій хворобі має місце і ГРДС, і ДВЗ-синдром, й ішемія при масивному мікротромбоутворенні, і гіперактивність імунної системи, і виражена гіпоксія. Не виключено також прямий або опосередкований токсичний вплив на нирки медикаментів, але прямих доказів цьому немає.

Проте варто звернути увагу, що в гістологічній картині при згаданих видах патології практично не спостерігається пошкодження клубочкового апарату, і це можна вважати відмітною особливістю ураження нирок при COVID-19. Але це не дає нам відповіді на питання про причину такого ураження. Єдиним логічним припущенням етіології такого особливого ураження може бути пряме вірусне пошкодження епітелію нефронів або поєднаний вплив зазначених факторів.

Відомо, що в разі прямої дії на клітини нирки поліомавірусів, герпесвірусів, аденовірусів тощо можна спостерігати таку морфологічну картину – гострий тубулярний, тубуло-інтерстиційний нефрит із переважним ураженням збірних трубочок, дистальних відділів і тонкої частини (петлі Генле) каналцевого апарату нирки [11]. Реплікація вірусів в епітелії ниркових каналців спричинює лізис клітин і оголення базальних мембран, що призводить до гострого каналцевого некрозу. Клубочковий апарат практично не страждає, і його зміни зазвичай обмежуються пошкодженням парієтальних епітеліоцитів зовнішньої капсули клубочка. За даними літератури, реплікація вірусу в подоцитах (епітелії вісцерального відділу клубочка) у край рідкісна. Також винятково рідко зазначається вірусна реплікація, а отже, і пряма цитопатична дія в ендотелії ниркових судин, передусім капілярів [11-13].

Ці гістологічні зміни нирок пов'язані з прямою цитопатичною дією поліомавірусів, герпесвірусів та аденовірусів, але в доступному інформаційному просторі поки що немає даних робіт, які б продемонстрували і довели пряму дію SARS-CoV-2 на епітелій нефронів. Дійсно, є достатньо досліджень, у ході яких було встановлено, що при COVID-19 має місце ураження нирок, але пов'язують його не лише з можливою прямою цитопатичною дією збудника на нефроцити, а з цілою низкою інших можливих причин, про які вже згадувалося, – гіпоксією, ішемією, ССЗВ, ГРДС, ДВЗ-синдромом,

Продовження на стор. 22.

В.С. Копча, д. мед. н., професор, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; **А.М. Бондаренко**, д. мед. н., КП «Криворізька міська клінічна лікарня № 2» КМР, КП «Криворізький Центр здоров'я» КМР; **І.В. Сай**, КНП «Криворізька міська лікарня № 7» КМР

COVID-19: особливості ураження легень і причини пошкодження нирок

Продовження. Початок на стор. 20.

синдромом ПОН, імунним, автоімунним, токсико-алергічним і прямим токсичним медикаментозним пошкодженням нирок [8, 14, 15].

Усі ці фактори мають місце при COVID-19 і цілком можуть бути причиною пошкодження нирок, але не варто забувати, що клітинний мембранний рецептор до SARS-CoV-2 у вигляді ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ-2) також є на епітелії нефронів (більше – в епітелії проксимальних каналців, менше – на подоцитах, і практично немає його на нирковому ендотелії). А тому, з огляду на тропність вірусу до рецепторів АПФ-2 і використання його збудником для прикріплення до клітини та інвазії, дуже високою є ймовірність реплікації SARS-CoV-2 в епітелії нефронів (як у клубочках, так і в тубулярному апараті) [8, 14, 15].

Прямим доказом цього може бути поєднане ураження епітелію клубочків та епітелію каналців у вигляді тотального нефронекрозу, чого практично не буває при інших причинах гострого пошкодження нирок. Непрямим, але вагомим доказом цього може бути той факт, що початкові клініко-лабораторні ознаки ниркової патології (у вигляді підвищення рівня креатиніну й сечовини у крові, протеїнурії, циліндрурії, а згодом й олігурії) збігаються в часі (на 5-ту – 7-му – 10-12-ту добу хвороби) і з прогресуванням ураження легень або коронавірусної «пневмонії». Характерною особливістю цієї «пневмонії» (набряку легень) і ураження нирок є їх «відстроченість» і поступове, досить повільне, але неухильне прогресування.

Клінічною особливістю ураження нирок при COVID-19 є те, що зазвичай воно розвивається у хворих на ЦД, нерідко не лише компенсований, але й прихований, виявлений вже за непрямими ознаками під час патологоморфологічного дослідження (переважно це характерна для ЦД ангіопатія).

Наведені аргументи на користь реплікації SARS-CoV-2 у нефроцитах та їх прямого пошкодження хоч і значущі, але все ж залишаються лише припущенням. Остаточним підтвердженням може бути тільки детекція вірусу або його компонентів в епітелії нефронів за допомогою імунофлюоресцентного аналізу (ІФА). Але для цього на сьогодні ще немає необхідних антитільних діагностиків (моноклональних антитіл до протеїнів COVID-19, мічених флюорохромом), а електронна мікроскопія досі малодоступна і технічно є доволі складним методом дослідження, навіть на етапі приготування препаратів для цієї мікроскопії. Тому доказ тропності до тканини нирок і прямої цитопатичної дії SARS-CoV-2 на нефроцити залишається перспективним дослідженням.

Попри це вже з'явилися роботи, в яких показано, що при електронній та імунофлюоресцентній мікроскопії тканин нирок померлих від COVID-19 в епітелії клубочків (подоцитах) зареєстрована реплікація вірусу, який морфологічно і генетично дуже схожий із SARS-CoV-2. Проте й це ще не є остаточним доказом [6-8].

Тепер необхідно звернутися до аналізу інших можливих причин ураження нирок при COVID-19. Ураховуючи наявність доведеного гіперімунного компонента в патогенезі цієї хвороби, що потребує застосування імунодепресивної терапії (за образним виразом «вбиває не вірус, а імунна гіперактивність»), логічно було б припустити й імунний або автоімунний механізм ураження. Для цього припущення й насправді є всі підстави. Але в гістологічній картині пошкодженої ниркової тканини відсутня

обов'язкова для таких патомеханізмів [9, 10] лімфоцитарна і макрофагальна інфільтрація тканин. Можливо, ці патомеханізми і мають місце при COVID-19, але їх ступінь і тропізм до тканин нирок, найімовірніше, дуже незначні.

Залишається ще один важливий і дуже перспективний кандидат на роль чинника прямого негативного токсичного впливу на нирки – це пряме медикаментозне пошкодження нефроцитів.

Загальновідомо, що багато ліків мають різний ступінь нефротоксичності. Використовувані в експериментальній практиці моделі гострої ниркової недостатності передбачають введення тварині саме нефротоксичних фармакологічних препаратів. Клініцисти найчастіше стикаються з нефротоксичною дією антибіотиків, зокрема аміноглікозидів, окремих представників фторхінолонів, більшості протигрибкових препаратів для системного застосування та ін. [16].

Аналіз практики лікування хворих на коронавірусні «пневмонії» підтверджує, що і на амбулаторному, і на стаціонарному етапі має місце серйозна поліпрагмазія, передусім необґрунтоване призначення хворому одночасно декількох антибіотиків, токсичні ефекти яких можуть не просто підсумовуватися, а при взаємодії з іншими засобами нерідко проявляти парадоксальні реакції.

Найчастіше застосовують цефалоспорины, фторхінолони і макроліди, нерідко в максимально дозованих дозах, з огляду на «тяжкість» стану пацієнта і «серйозність» прогнозу при COVID-19. І цефалоспорины, і фторхінолони мають дозозалежну нефротоксичність, а окремі представники цих груп разом із макролідами – і гепатотоксичність. Тому нерідко в пацієнтів із COVID-19, які отримують таку масивну терапію, без видимих клінічних проявів ураження нирок і печінки спостерігається помірне або навіть значуще підвищення активності печінкових трансаміназ, а також рівня креатиніну і сечовини, але спочатку без суттєвого зниження кліренсу креатиніну. Та при прогресуванні пошкодження тканин нирок у таких хворих з'являються клінічні ознаки гострої ниркової недостатності у вигляді олігурії, а згодом – й анурії. Нерідко, як було зазначено раніше, ознаки значущої ниркової недостатності з'являються вже при вираженому прогресуванні коронавірусної «пневмонії» (інтерстиційного, а потім й альвеолярного набряку легень).

Гістологічна картина гострого медикаментозного пошкодження нирок (наприклад, при токсичній дії аміноглікозидів і цефалоспоринов) фактично не відрізняється від описаної раніше універсальної і зводиться до гострої дистрофії і/або некрозу епітелію каналців нефронів чи каналцевого некрозу [16, 17]. Найчастішим патомеханізмом при гострому медикаментозному тубулонекрозі є фактично пряма взаємодія фармакологічного препарату з епітелієм проксимальних каналців, накопичення засобу в епітелії цього відділу каналців і нерідко зв'язування з окремими органелами клітини, що порушує її метаболізм, життєдіяльність (різний ступінь дистрофії) і врешті-решт призводить до загибелі [16]. Наприклад, гентаміцин, зв'язуючися з рибосомами, порушує клітинний синтез білка, знижує активність фосфоліпази, зменшує продукцію фосфоліпідів і блокує мітохондріальне дихання в клітині. Цефалоспорины також пошкоджують саме епітелій проксимальних каналців нирок. У цих клітинах зникають ворсинки, цитоплазматичні везикули в цитоплазмі й мітохондрії. Дійсно, різні фармпрепарати мають різний молекулярний механізм нефротоксичності, але патоморфологічно і клінічно вони проявляються ідентично [18].

Аналізуючи наведений матеріал, можна з упевністю стверджувати, що тотальний нефронекроз з ураженням

і клубочкового, і тубулярного апарату нефронів має комплексну етіологію, тобто є поєднаною патологією, що пов'язана як із прямою цитопатичною дією SARS-CoV-2 при його реплікації в нирковому епітелії, так і з прямою цитотоксичною дією на нефроцити фармпрепаратів (найчастіше антибіотиків). Це повністю узгоджується з тим, що нирковий епітелій має мембранні рецептори (у вигляді АПФ-2) до капсидних структур SARS-CoV-2, а тому дуже висока вірогідність реплікації збудника в нирковому епітелії, а також із тим, що відмінною особливістю патоморфологічної картини нирок при COVID-19 є пошкодження не лише тубулярного, а й клубочкового апарату нефронів. Гострий же тубулонекроз при COVID-19 повністю повторює картину медикаментозного пошкодження нирок на тлі використання нефротоксичних препаратів.

Також це узгоджується з тим, що нефротоксичність фармпрепаратів значніша у хворих на ЦД [19], а саме вони і є основною групою ризику стосовно ураження нирок при COVID-19.

Отже, можна зробити такий висновок: при COVID-19 ураження нирок із вислідом у гострий тотальний нефронекроз є наслідком прямої поєднаної вірусно-медикаментозної цитотоксичної дії на нирковий епітелій, що патоморфологічно проявляється як тотальний нефронекроз, а клінічно – у вигляді гострої ниркової недостатності, що в багатьох випадках завершується летально.

Але остаточну відповідь про коронавірусну етіологію пошкодження нирок і саме про пряму вірусну цитотоксичність SARS-CoV-2 зможуть дати тільки вірусологічні й імунологічні дослідження тканин пошкоджених нирок, які ще тільки проводитимуться.

Література

- Бондаренко А.М. Гріп А/Н1N1 – реалії та особливості / А.М. Бондаренко // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 4. – С. 96-102.
- Патент 63098. Україна, МПК А61К 31/573 (2006.01). Спосіб лікування грипового геморагічного набряку легень / А.М. Бондаренко, М.А. Андрейчин, В.С. Копча. – № у 201102908; Заявлено 12.03.2011; Опубл. 26.09.2011, Бюл. № 18.
- Копча В.С. Гріпп: пневмония или отек легких? Особенности патогенеза и лечения / В.С. Копча, А.Н. Бондаренко // Здравоохранение Белоруссии. – 2011. – № 2. – С. 44-49.
- Бондаренко А.М. Роздуми стосовно лікувальної та профілактичної перспективності різних засобів при COVID-19 / А.М. Бондаренко, В.С. Копча // Інфекційні хвороби. – 2020. – № 2. – С. 56-64.
- Карнаушкіна М.А. Синдром «матового скла» при оцінці КТ-зображення органів грудної клітки в практиці клініциста: патогенез, значення, диференціальний діагноз / М.А. Карнаушкіна, А.В. Аверьянов, В.Н. Лесняк // Архив внутренней медицины. – 2018. – № 3. – С. 165-175.
- Abbatea M. COVID-19 Attacks the Kidney: Ultrastructural Evidence for the Presence of Virus in the Glomerular Epithelium / M. Abbatea, D. Rottolia, A. Gianattib // Nephron. – 2020. – № 144. – P. 341-342.
- Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis / Xiu-wu Pan, Da Xu, Hao Zhang [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – № 46. – P. 1114-1116.
- Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / Hua Su, Ming Yang, Cheng Wan [et al.] // Kidney International. – 2020. – № 98. – P. 219-227.
- Патологическая анатомия: учебник. В 2 томах (3 книгах) / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков. – М.: Медицина, 2005. – Т.1. – 304 с., Т. 2, Ч.1. – 512 с., Т. 2, Ч. 1. – 504 с.
- Патологическая анатомия: учебник / А.И. Струков, В.В. Серов; под ред. В.С. Паукова; 6-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 880 с.
- Соловьева С.Е. Морфологическая диагностика вирусного поражения почечного трансплантата / С.Е. Соловьева, Е.М. Пальцева, М.М. Морозова // Архив патологии. – 2016. – № 3. – С. 57-63.
- Heptinstall's pathology of the kidney / J.C. Jennette, J.L. Olson, F.G. Silva, V.D. D'Agati eds. 7th ed. – Philadelphia: Wolters Kluwer, 2014. – P. 1422-1438, 1456-1460.
- Human polyoma virus in renal allograft biopsies: morphological findings and correlation with urine cytology / C.B. Drachenberg, C.O. Beskow, C.B. Cangro [et al.] // Hum. Pathol. – 1999. – Vol. 30, № 8. – P. 970-977. doi:10.1016/S0046-8177(99)90252-611.
- Mizuiiri S. ACE and ACE2 in kidney disease / S. Mizuiiri, Y. Ohashi // World J. Nephrol. – 2015. – № 4. – P. 74-82.
- Sex-related differences in the intratubular renin-angiotensin system in two-kidney, one-clip hypertensive rats / Sang Ho Lee, Yu Ho Lee, Su Woong Jung [et al.] // Am. J. Physiol Renal Physiol. – 2019. – № 317. – P. 670-682.
- Экспериментальные модели острого почечного повреждения / К.С. Комиссаров, В.С. Пилотович, М.Ю. Юркевич [и др.] // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 287-204.
- Gentamicin-associated acute kidney injury / N.M. Selby, S. Shaw, N. Woodier [et al.] // Q. J. Med. – 2009. – Vol. 102, № 12. – P. 873-880.
- Лекарственная токсикология. Под ред. С.М. Дрогозов, В.Д. Лукьянчука, Б.С. Шеймана: Харьков, 2014. – 526 с.
- Jairaul N. Острый канальцевый некроз (ОКН) / N. Jairaul // Справочник MSD. Профессиональная версия. – Loma Linda University School of Medicine. – 2019. Access mode: <https://www.msmanuals.com/ru/профессиональный>.

К. Ронко^{1,2,3}, д. мед. н., професор, Т. Рейс^{3,4}, д. мед. н., Ф. Хусейн-Сайд^{3,5}, д. мед. н.:¹кафедра терапії, Університет Падуї, м. Падуя, ²відділення нефрології, діалізу та трансплантації нирок лікарні «Сан-Бортоло», м. Віченца, ³Міжнародний інститут досліджень нирок у м. Віченца, Італія; ⁴відділення нефрології, Клініка захворювань нирок, м. Бразилія, Бразилія; ⁵кафедра внутрішньої медицини II, відділення нефрології, пульмонології та медицини невідкладних станів, Німецький центр досліджень легень, Університетська лікарня м. Гіссена та Марбурга, м. Гіссен, Німеччина

Лікування гострого пошкодження нирок у пацієнтів із COVID-19

Спалах у 2019 році коронавірусної хвороби (COVID-19) швидко набув масштабів глобальної пандемії. У більшості пацієнтів із COVID-19 виявляють ознаки легкого захворювання, але приблизно у 5% виникають тяжкі симптоми, зокрема гострий респіраторний дистрес-синдром, септичний шок та поліорганна недостатність. Часто реєструють також ураження нирок, клінічна форма якого може бути різною: від легкої протеїнурії до прогресуючого гострого пошкодження нирок (ГПН), що потребує замісної ниркової терапії (ЗНТ). За даними останніх досліджень встановлено патофізіологічні механізми ураження нирок і виникнення ГПН в осіб у дуже тяжкому стані із COVID-19. Однак необхідні подальші дослідження, щоб визначити групи ризику щодо виникнення ГПН та основні стратегії його лікування. Оскільки на сьогодні не існує специфічних методів лікування ГПН, викликаного COVID-19, невідкладна терапія у таких пацієнтів має переважно підтримуючий характер. Сучасні методи профілактики та лікування ГПН, виявлення потенційних показань до застосування ЗНТ та безперервної екстракорпоральної терапії засновані переважно на клінічному досвіді, а стратегії терапії ГПН адаптують у процесі лікування до потреб пацієнтів із COVID-19. Існує необхідність у проведенні міжнародних співдослідницьких та міждисциплінарних досліджень, щоб довести обґрунтованість сучасних стратегій лікування ГПН та розробити нові методи його терапії.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, гостре пошкодження нирок, замісна ниркова терапія.

Основні тези

- У пацієнтів із коронавірусною хворобою 2019 року (COVID-19) часто виявляють ураження нирок; під час госпіталізації у пацієнтів можуть реєструвати протеїнурію, а ГПН зазвичай виникає на останніх стадіях хвороби в осіб у дуже тяжкому стані й вважається маркером поліорганної дисфункції та тяжкості захворювання.
- Частим фактором, що викликає ГПН, може бути зменшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) у пацієнта на момент госпіталізації, оскільки більшість осіб із COVID-19 мають підвищену температуру тіла і практично не отримують регідаційної терапії на догоспітальному етапі; захисна вентиляція легень знижує ризик виникнення або прогресування ГПН, зменшуючи несприятливі гемодинамічні ефекти, викликані вентиляцією, і запобігаючи цитокіновому ураженню нирок.
- За відсутності специфічних методів лікування COVID-19 терапія пацієнтів переважно підтримуюча; автори цього дослідження рекомендують застосовувати під час лікування осіб у дуже тяжкому стані із ризиком виникнення ГПН Настанови із підтримуючої терапії «Захворювання нирок: стратегії вдосконалення лікування у всьому світі», призначати безперервну ЗНТ (БЗНТ), адаптуючи її під потреби пацієнтів із COVID-19. Якщо можливо, автори радять призначати пацієнтам із ранніми ознаками гіперзапалення та синдромом викиду цитокінів методи терапії, спрямовані на видалення цитокінів, які найкраще застосовувати в межах клінічного випробування.
- Автори рекомендують коригувати баланс рідини в організмі та показники екстракорпоральної ультрафільтрації, враховуючи швидкість відновлення ОЦК і переносимість пацієнтом лікування, змінюючи режим роботи вентиляційного апарату та застосовуючи прийоми для розкриття альвеол.
- Безперервну ЗНТ автори рекомендують проводити, попередньо катетеризувавши праву яремну вену та вводячи у неї цитрат (оптимальний антикоагулянт в умовах ЗНТ), оскільки тяжкий COVID-19 може спричинити гіперкоагуляцію; слід уникати підключення апарату ЗНТ до контуру екстракорпоральної мембранної оксигенації, щоб зменшити ризик утворення у ньому тромбів.
- Існує потреба у проведенні міжнародних співдослідницьких та міждисциплінарних досліджень, щоб ретельно оцінити ризики і переваги можливих втручань у пацієнтів із ГПН, викликаним COVID-19.

Всесвітній спалах COVID-19, спричиненого штамом коронавірусу 2-го типу, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV-2), супроводжується зростанням захворюваності та поширенням на нові країни. Встановлено, що наслідки цієї інфекції можуть варіювати від легкого ураження дихальних шляхів, яке минає самостійно, до тяжкого гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), поліорганної недостатності та смерті [1]. В осіб із COVID-19 часто виявляють ураження нирок; у >40% пацієнтів на момент госпіталізації реєструють патологічну протеїнурію [2]. ГПН є поширеною патологією в осіб із COVID-19 у дуже тяжкому стані, яку виявляють у близько 20-40% пацієнтів, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) у країнах Європи та США [3, 4] і вважають показником

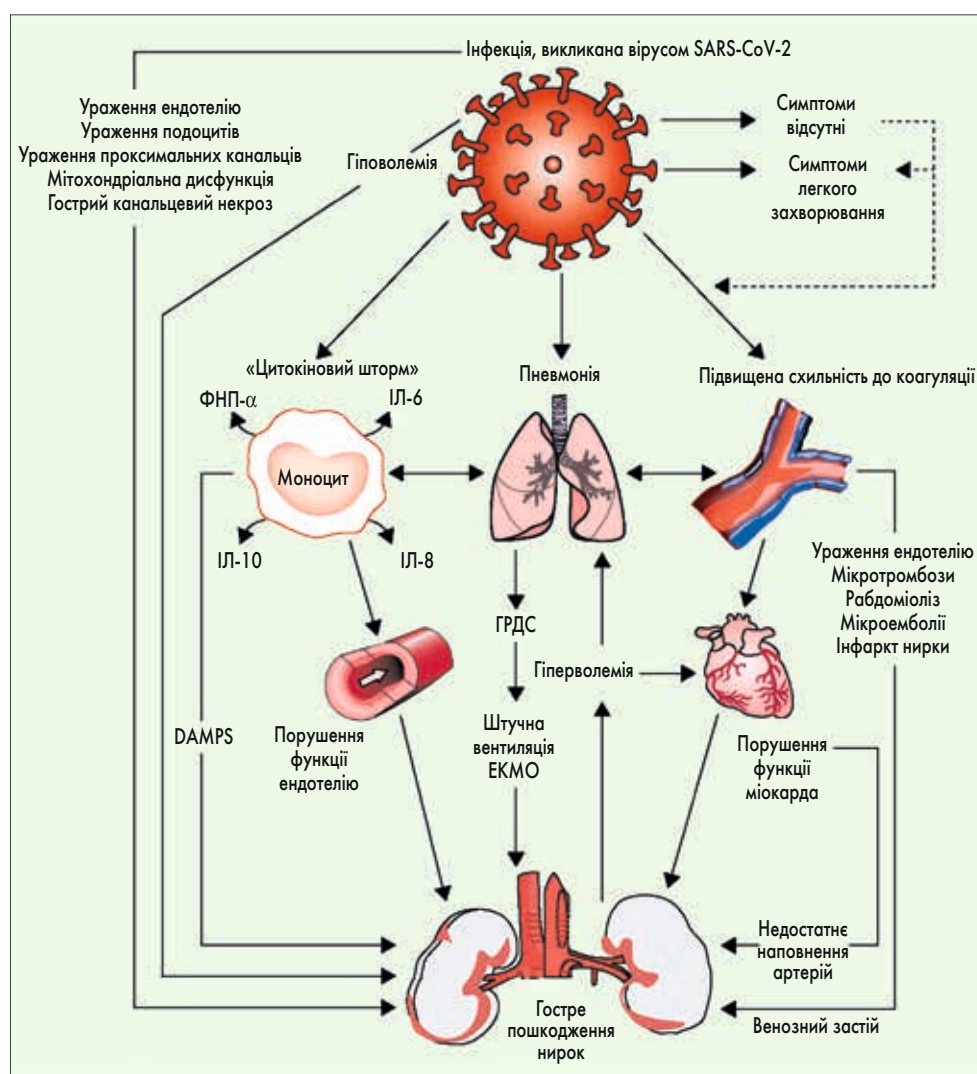
тяжкості захворювання та маркером несприятливого прогнозу [1, 2]. Крім того, лікарі можуть недооцінювати частоту ГПН в осіб із COVID-19, оскільки значення креатиніну при госпіталізації не завжди відображають реальну вихідну функцію нирок перед початком лікування, а попередні показники креатиніну сироватки наявні не у всіх пацієнтів [5]. Близько 20% осіб, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії з приводу COVID-19, потребують ЗНТ через 15 днів (медіанне значення) від початку захворювання [1]. Найбільш важливими заходами, що зменшують частоту ГПН і смертність від нього, є рання діагностика ураження нирок в осіб із COVID-19 та застосування профілактичних і терапевтичних методів, спрямованих на швидке лікування вторинного ГПН і запобігання його прогресуванню до більш тяжких стадій.

Патофізіологія ГПН при COVID-19

Учені припускають, що механізм ураження нирок при COVID-19 є мультифакторним. Найбільш вагомими причинами ниркової дисфункції є наявність у пацієнта супутніх захворювань серцево-судинної системи та провокуючих станів (наприклад, сепсису, гіповолемії або дії нефротоксинів) [6]. Кардіоренальний синдром, особливо правошлуночкова недостатність, що є наслідком пневмонії в осіб із COVID-19, може призвести до перенаповнення нирок кров'ю та подальшого ГПН. Дисфункція лівого шлуночка, у свою чергу, викликає зменшення серцевого викиду, недостатнє наповнення артерій кров'ю та гіперперфузію нирок.

За даними розтинів [7], виявлено ураження ендотелію в легенях та нирках, де таке пошкодження, ймовірно, викликає протеїнурію (рисunek). Крім того, у ниркових ендотеліальних клітинах виявлено вірусні частки. Отже, можливою причиною пошкодження ниркового ендотелію та виникнення ГПН є віремія [7]. Крім того, вірус SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати епітеліальні клітини ниркових канальців та подоцити, активуючи залежний від ангіотензинперетворюючого ферменту 2-го типу (АПФ-2-залежний) шлях. Це призводить до мітохондріальної дисфункції,

Продовження на стор. 24.



Примітки: ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром; DAMPS – damage associated molecular patterns, молекулярні структури, що викликають пошкодження; ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація; ІЛ – інтерлейкін; ФНП – фактор некрозу пухлини.

Рис. Гостре пошкодження нирок при COVID-19

К. Ронко^{1,2,3} д. мед. н., професор, **Т. Рейс**^{3,4} д. мед. н., **Ф. Хусейн-Сайд**^{3,5} д. мед. н.;
¹кафедра терапії, Університет Падуї, м. Падуя; ²відділення нефрології, діалізу та трансплантації нирок лікарні «Сан-Бортоло», м. Віченца;
³Міжнародний інститут досліджень нирок у м. Віченца, Італія; ⁴відділення нефрології, Клініка захворювань нирок, м. Бразилія, Бразилія;
⁵кафедра внутрішньої медицини II, відділення нефрології, пульмонології та медицини невідкладних станів, Німецький центр досліджень легень,
Університетська лікарня м. Гіссена та Марбурга, м. Гіссен, Німеччина

Лікування гострого пошкодження нирок у пацієнтів із COVID-19

Продовження. Початок на стор. 23.

гострого каналцевого некрозу, утворення значної кількості резорбційних вакуолей, заповнених білком, колапсуючої гломерулопатії та виділення білка через капсулу Боумена [8, 9].
Інший потенційний механізм ГПН передбачає порушення регуляції імунної відповіді, викликане вірусом SARS-CoV-2. На користь цього механізму вказують виявлені в осіб із ГПН лімфопенія та синдром викиду цитокінів («цитокіновий шторм») [1, 10]. Іншими факторами, що сприяють ГПН, можуть бути рабдоміоліз, синдром активації макрофагів та виникнення мікроемболій і мікротромбозів на фоні гіперкоагуляції та ендотеліїту [7, 11].

Лікування ГПН в осіб із COVID-19

За відсутності специфічних методів лікування стратегія терапії пацієнтів із COVID-19 у ВІТ є переважно підтримуючою. З огляду на високу частоту ураження нирок в осіб із COVID-19, потрібно передбачити всі можливі варіанти лікування, що забезпечать належну функцію нирок.

Клінічна тактика

Частоту і тяжкість ГПН при COVID-19 можна знизити, якщо лікувати осіб у дуже тяжкому стані з ураженням нирок відповідно до Настанов із підтримуючої терапії «Захворювання нирок: стратегії

вдосконалення лікування у всьому світі» (зокрема, запобігати нефротоксичній дії, регулярно контролювати рівень креатиніну у сироватці та діурез, враховувати показники гемодинаміки). Проте ефективність цих настанов у зазначених пацієнтів вивчена недостатньо [12]. Зменшення вираженості волютавми та баротравми за допомогою захисної вентиляції легень знижує ризик виникнення або прогресування ГПН, оскільки така вентиляція зменшує кількість небажаних гемодинамічних ефектів, викликаних вентиляцією, та запобігає цитокіновому ураженню нирок [13]. У майбутніх рандомізованих клінічних випробуваннях слід вивчати нововиявлені біомаркери пошкодження каналців, щоб встановити їх значення для прогнозування перебігу ГПН та його лікування [6].

Ще однією важливою терапевтичною стратегією є регулювання балансу рідини відповідно до швидкості поповнення ОЦК та переносимості пацієнтом лікування. Ця стратегія спрямована на відновлення нормального ОЦК та уникнення надмірного введення рідини, що може призводити до набряку легень, перевантаження правого шлуночка, застійних явищ та подальшого ГПН. Під час госпіталізації у пацієнтів із COVID-19 часто виявляють зменшення ОЦК, оскільки такі особи зазвичай мають підвищену температуру тіла й

рідко отримують регідраційну терапію на догоспітальному етапі. Щоб запобігти ГПН у цих пацієнтів, слід усунути гіповолемію. В осіб із ГРДС, викликаним COVID-19, застосовують також режим підвищеного тиску наприкінці видиху і прийоми для розправлення альвеол [14]; в умовах відносної гіповолемії ці стратегії можуть знижувати серцевий викид.

Якщо консервативне лікування не ефективне, слід передбачити можливість проведення ЗНТ у пацієнтів з об'ємним перевантаженням серця, особливо тих, які мають рефрактерну гіпоксемію. Вважається, що ранній початок ЗНТ та безперервної екстракорпоральної підтримки життєдіяльності (sequential extracorporeal organ support, ECOS) [15] у пацієнтів із COVID-19 та ГПК забезпечує належне функціонування організму й запобігає прогресуванню тяжкості захворювання (таблиця). Однак цю терапевтичну стратегію слід перевірити у майбутніх клінічних випробуваннях. Оптимальним методом лікування у гемодинамічно нестабільних пацієнтів із COVID-19 є безперервна ЗНТ (БЗНТ).

В осіб із COVID-19 активуються кілька взаємозалежних патологічних механізмів, що підвищують ризик гострого пошкодження нирок. На рисунку наведені можливі гемодинамічні,

прозапальні та проапоптотичні наслідки запалення легень, синдрому викиду цитокінів та гіперкоагуляції, що впливають на функцію нирок, та можливі варіанти підтримки життєдіяльності.

Під час переведення пацієнтів у лежаче положення потрібно належно закріпити катетер для діалізу та контролювати його фіксацію, щоб уникнути зміщення або перегину. Оптимальною ділянкою для катетеризації є права яремна вена, оскільки місце виходу та кріплення катетера залишається видимим після переведення пацієнта у лежаче положення. За даними італійського дослідження, у якому взяв участь 1591 пацієнт ВІТ із COVID-19, 27% осіб потребували лежачого положення [16]. У 1% цих осіб проводили екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ЕКМО). Якщо пацієнту виконують одночасно ЗНТ і ЕКМО, ЗНТ слід виконувати через окремий венозний доступ, щоб мінімізувати ризик утворення тромбів у контурі ЕКМО [15]. Однак у деяких пацієнтів мало ділянок, які можна прямо катетеризувати, тому єдиним доцільним варіантом у них є під'єднання системи ЗНТ до ЕКМО. У такому разі вивідний сегмент системи ЗНТ має бути приєднаний до сегмента контуру ЕКМО, розміщеного перед оксигенатором, оскільки оксигенатор може слугувати захисним бар'єром, зменшуючи ризик системної газової емболії в легенях; для мінімізації утворення тромбів рекомендоване постійне спостереження за з'єднаннями систем, контуром БЗНТ та тиском оксигенатора. Цю проблему також можна зменшити введенням у систему вищих доз антикоагулянтів, але водночас підвищується ризик кровотечі.

В осіб у дуже тяжкому стані із COVID-19 часто виявляють гіперкоагуляцію [1]. Тому протоколи антикоагуляції для екстракорпорального контуру потрібно підлаштовувати до потреб окремих пацієнтів. Під час БЗНТ місцева антикоагуляція цитратом є більш

Таблиця. Лікування ГПН у пацієнтів із COVID-19, що потребують ЗНТ				
Пацієнти у дуже тяжкому стані із ГПН, що потребують ЗНТ				
Показання	Підготовка	Початок	Виконання	Контроль
Олігурія з рефрактерною гіперволемією; гіперкаліємія; тяжкий ацидоз; азотемія	Судинний доступ із катетером розміром $\geq 1,5$ за французькою шкалою; оптимальна ділянка для катетеризації: права яремна вена; катетер слід щільно зафіксувати, щоб уникнути його зміщення; ЗНТ підключають окремо від контуру ЕКМО	Оптимальним варіантом терапії є БЗНТ у режимі CVVHD/CVVHDF; швидкість кровотоку слід встановити на рівні вище 150 мл/хв Слід розпочати МАЦ із застосуванням 4% тринатрію цитрату (початкова доза: 3,5 ммоль/л обробленої крові) або НМГ (початкова доза: 3,5 мг/год), або НФГ (початкова доза: 10-15 МО/кг/год) Слід встановити БЗНТ на рівні 25-30 мл/кг/год, забезпечуючи її мінімальну швидкість на рівні 25-30 мл/кг/год Слід встановити добове надходження рідини і результуючу швидкість ультрафільтрації, враховуючи баланс рідини в організмі пацієнта і переносимість ним регідраційної терапії	Слід перевіряти прохідність катетера Слід запобігати рециркуляції крові у системі Фракція фільтрованої крові має становити не більше 20% Потрібно враховувати час зупинки системи Результуюча швидкість ультрафільтрації має відповідати іншим показникам балансу рідини Фільтр слід змінювати кожні 24 год, якщо це можливо Слід переконатись, що використані всі можливі системи екстракорпоральної підтримки життєдіяльності й вони працюють у належному режимі	Слід перевіряти фіксацію катетера (після переведення пацієнта у лежаче положення) Слід перевіряти прохідність контуру (тиск у ньому) В осіб, що отримують МАЦ, цільовий рівень Ca^{2+} на сегменті контуру, розміщеному після фільтра, має становити 0,25-0,35 ммоль/л У пацієнтів, яким призначено НМГ, цільова активність анти-Ха має становити 0,25-0,35 МО/л В осіб, які отримують НФГ, цільовий рівень АЧТЧ має становити 60-90 с Слід контролювати баланс рідини в організмі пацієнта і об'єм уведених розчинів Слід контролювати показники гемодинаміки пацієнта Слід контролювати швидкість відтоку діалізату/фільтрату (для розрахунку швидкості фільтрації)
В осіб із синдромом викиду цитокінів слід передбачити можливість застосування екстракорпоральної терапії, навіть за відсутності у них ГПН: в окремих випадках* або під час РКД застосовують МСО/НСО-діалізатори чи прилади для гемосорбції	Слід переконатись у наявності приладу для ЗНТ та допоміжних пристроїв, діалізаторів, спеціальних мембран або сорбуючих картриджів, декарбонізаторів, контурів			
Слід оцінити потребу в терапії для підтримки життєдіяльності різних органів (зокрема, у низькопотоків ECCO ₂ R)	Слід спланувати періодичність зміни медичного персоналу під час ЗНТ та перевірити наявність у них спеціалізованих навиків			
Слід оцінити потребу в підключенні системи ЗНТ до апарату ЕКМО				

Примітки: Ca^{2+} – іонізований кальцій; CVVHD – безперервний вено-венозний гемодіаліз; CVVHDF – безперервна вено-венозна гемодіалізація; ECCO₂R – extracorporeal carbon dioxide removal, екстракорпоральна декарбонізація; HCO – high cut-off, високопотоківий; MCO – medium cut-off, середньопотоківий; МАЦ – місцева антикоагуляція цитратом; РКД – рандомізовані контрольовані дослідження.
*Ці методи лікування можна призначати в особливих випадках, коли у пацієнта діагностовано порушення імунної функції, підвищений рівень запальних маркерів або цитокінів, а інші допоміжні методи лікування є неефективними або недостатніми; гемосорбції можна досягти шляхом гемоперфузії або ЗНТ із мембранами з високими адсорбційними властивостями.

ефективною, ніж інші методи антикоагуляції, оскільки вона подовжує термін функціонування екстракорпорального контуру та зменшує ризик кровотечі. За досвідом авторів, зниження концентрації іонізованого кальцію на ділянці системи, розміщеній після фільтра, до рівня приблизно 0,25-0,35 ммоль/л (нормальна концентрація: 0,30-0,45 ммоль/л) у пацієнтів із COVID-19 є ефективним методом, що подовжує прохідність фільтра; такого показника зазвичай досягають при початковій дозі цитрату 3,5 ммоль/л обробленої крові. При застосуванні низькомолекулярного гепарину (НМГ) автори рекомендують вводити його у початковій дозі 3,5 мг/год, забезпечуючи системну активність антифактора Ха на рівні 0,25-0,35 МО/мл. У ситуаціях, де використовують нефракціонований гепарин (НФГ), його призначають у початковій дозі 10-15 МО/кг/год, підтримуючи активований частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ) на рівні 60-90 с. Цільові значення іонізованого кальцію, активності антифактора Ха та активованого часткового тромбoplastинного часу є орієнтовними показниками, визначеними під час лікування осіб із COVID-19, а не у процесі рутинної терапії ГПН, тому їх слід підлаштовувати під потреби окремих пацієнтів.

Наведені у настановах рекомендації стосуються лікування осіб із ГПН та COVID-19, а не терапії ГПН у звичайних умовах, і переважно засновані на клінічному досвіді авторів. Всі наведені методи лікування слід перевірити під час детальних досліджень та належно рандомізованих випробувань в осіб із COVID-19. За відсутності специфічної терапії слід передбачити застосування всіх можливих методів, враховуючи індивідуальні потреби пацієнта. Методи екстракорпоральної терапії, наведені у таблиці, можуть бути додатком до фармакологічного лікування. Цільові показники, які контролюють під час антикоагулянтної терапії, є орієнтовними, і їх коригують, відповідно до індивідуальних потреб пацієнта та його клінічного стану. За загальним правилом, слід досягти максимальної антикоагуляції в екстракорпоральному контурі, забезпечивши мінімальний вплив препаратів на організм пацієнта; якщо пацієнту показана системна антикоагуляція, антикоагулянти вводять комплексно.

За даними досліджень, антикоагуляція НМГ на сегменті системи, розміщеній перед фільтром, забезпечує більш тривалу прохідність контуру, ніж антикоагуляція із НФГ [17]. Застосування безперервної вено-венозної гемодіалізації (CVVHD) також забезпечує триваліше функціонування фільтра та запобігає застою у ньому крові. БЗНТ слід виконувати з мінімальною швидкістю 20-25 мл/кг/год [12]. Зазвичай швидкість терапії є вищою, що зумовлено її зупинками з різних причин.

За відсутності специфічних методів лікування COVID-19, на підставі даних патофізіологічних досліджень, під час безперервної вено-венозної гемодіалізації рекомендовано застосовувати мембрани для високо- або середньопотокового діалізу, що сприяють швидшому видаленню цитокінів [10]. Також на ранніх етапах «цитокінового шторму» застосування гемоперфузії із сорбентними картриджами може запобігти цитокіновому пошкодженню нирок. Ці методи лікування показані в особливих випад-

ках, коли у пацієнта діагностовано порушення імунної функції, підвищений рівень запальних маркерів або цитокінів, а інші допоміжні методи лікування є не-ефективними або недостатніми. Незважаючи на позитивні результати використання цих методів, даних про їх ефективність недостатньо. Тому їх слід застосовувати лише в межах клінічного випробування, щоб визначити безпеку та ефективність [10]. Екстракорпоральні методи лікування можна призначати одночасно з експериментальними варіантами терапії в осіб із COVID-19, що полягають у введенні антитіл, зокрема тоцилізумабу, внутрішньовенних імуноглобулінів та реконвалесцентної плазми. Гемодіалізні фільтри та картриджі для гемосорбції не придатні для видалення антитіл, оскільки їх розмір (зокрема, IgG мають масу близько 150 кДа) набагато перевищує порогову величину молекул, які можна видалити за допомогою ЗНТ або гемосорбції (масою близько 60 кДа) [18].

Застосування захисної вентиляції легень із дихальним об'ємом 6 мл/кг розрахованої маси тіла може призвести до гіперкапнії, респіраторного ацидозу, підвищеної потреби у вазопресорах та ГПН. Щоб уникнути прогресування патологічних явищ у цих пацієнтів, їм призначають екстракорпоральну декарбонізацію (ЕССО₂R). Якщо показники дихання погіршуються й надалі, можливе застосування ЕКМО. Однак в умовах спалаху COVID-19 не завжди можна провести цю процедуру у зв'язку із відсутністю набору консолей для ЕКМО або одноразового обладнання, відсутністю навичок у медичних працівників та приміщень із необхідним обладнанням. Низькопотокову ЕССО₂R (<500 мл/хв) можуть проводити у діалітичних центрах на приладах для ЗНТ. Цю процедуру виконують спеціалісти з діалізу в будь-який час доби. Тому особам із гіперкапнією можна призначати ЕССО₂R, показану при надлишку вуглекислого газу. Однак ефективність цього методу терапії слід перевірити в майбутніх клінічних випробуваннях. Якщо БЗНТ поєднують із ЕССО₂R, лікарям потрібно підтримувати швидкість кровотоку на рівні >400 мл/хв, щоб забезпечити належне видалення вуглекислого газу.

У деяких пацієнтів до захворювання, викликаного SARS-CoV-2, приєднується бактеріальна інфекція і може виникнути сепсисоподібний синдром. У таких осіб слід передбачити можливість використання безперервної екстракорпоральної терапії [10-15, 20, 21] (наприклад, видалення ендотоксинів, видалення цитокінів та імуномодуляцію, екстракорпоральну підтримку життєдіяльності певного органа), враховуючи дані сучасних клінічних або патофізіологічних досліджень. Оскільки захворювання може швидко прогресувати й супроводжуватись відповідними патофізіологічними змінами, пацієнти у ВІТ потребують різних методів лікування на кожному етапі хвороби.

Примітка: пріоритети досліджень для вдосконалення лікування гострого пошкодження нирок в осіб із COVID-19

- Необхідні дослідження, у яких буде встановлено значення нових біомаркерів пошкодження каналців для прогнозування та лікування ГПН у пацієнтів із COVID-19; завданням дослідження мають бути підбір оптимальної ретатаційної терапії, тактики вентиляції

легень та прийомів розправлення альвеол в осіб із COVID-19.

- Потрібно клінічно дослідити ефективність раннього призначення ЗНТ і послідовної екстракорпоральної терапії: чи забезпечують ці методи належну підтримку життєдіяльності та запобігають прогресуванню COVID-19.

- Слід дослідити можливості гемосорбції та інших екстракорпоральних методів при видаленні цитокінів в осіб із «цитокіновим штормом» на фоні COVID-19.

- Метою окремих досліджень має бути підтвердження безпеки та доцільності низькопотокового екстракорпорального видалення вуглекислого газу за допомогою приладів для ЗНТ у гіперкапнічних пацієнтів із COVID-19, гострим респіраторним дистрес-синдромом та ГПН.

- У деяких дослідженнях слід визначити частку пацієнтів із вторинним бактеріальним сепсисом та можливість призначення їм безперервної екстракорпоральної терапії (видалення ендотоксинів, видалення цитокінів та імуномодуляції, екстракорпоральної підтримки життєдіяльності)

Стратегія пошуку та критерії відбору

Автори опрацювали базу «ПабМед», переглянувши оригінальні наукові праці, огляди, редакційні статті та коментарі, опубліковані з 1 січня по 2 травня 2020 року, використовуючи для пошуку такі терміни: «нирковий» або «нирка» та/або «коронавірусна хвороба 2019 року» або «коронавірус 2-го типу, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром». Були відібрані лише англійські рукописи. Також автори переглянули відповідні настанови ВООЗ щодо лікування пацієнтів із підозрою на COVID-19.

Висновки та перспективи на майбутнє

За відсутності специфічних методів лікування інфекції, викликані вірусом SARS-CoV-2, в осіб у дуже тяжкому стані з ознаками ураження нирок застосовують підтримуючу терапію та безперервну екстракорпоральну терапію. Ці методи лікування підтримують життєдіяльність пацієнта, сприяючи його одужанню, та підвищують ймовірність позитивного прогнозу. Рішення про призначення безперервної екстракорпоральної терапії слід приймати на підставі наявних технічних можливостей та персоналу із спеціальними знаннями у відповідних галузях медицини. Ці умови необхідні для безпечного та ефективного проведення терапії. Крім цього, для послідовної екстракорпоральної терапії слід ретельно підбирати пацієнтів, оскільки вважається, що вік та супутні захворювання можуть вплинути на результати лікування осіб у дуже тяжкому стані із COVID-19 [22].

Необхідні подальші дослідження, щоб вивчити ГПН, викликаний COVID-19, отримати належні дані на користь наведених методів лікування та розробити нові стратегії моніторингу й лікування (примітка). Дуже важливо проводити міжнародні співдослідницькі та міждисциплінарні дослідження, щоб якомога детальніше вивчити методи терапії, наведені у клінічних випробуваннях. Такі випробування допоможуть швидко виявляти пацієнтів із COVID-19, що мають ризик виникнення ГПН, і відповідно потребують апробації вже існуючих методів терапії та розробки нових стратегій лікування.

Література

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 open-label, 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.

Підготувала **Анна Сакалош**

За матеріалами: Ronco C. & Reis T. & Husain-Syed F. (2020).
Management of acute kidney injury in patients with COVID-19.
The Lancet Respiratory Medicine. 8. 10.1016/S2213-2600(20)30229-0.

УНІКАЛЬНИЙ СЕТ 3-В-1 ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ТЗНТ ПАЦІЄНТАМ З СЕПСИСОМ

РОЗШИРЕНА ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНА ГЕМОКОРЕКЦІЯ ПОЗА ТЗНТ
З СЕТОМ **OXIRIS**

**АДСОРБЦІЯ
МЕДІАТОРІВ
ЗАПАЛЕННЯ
ТА ЦИТОКІНІВ**

**ВИДАЛЕННЯ
РІДИНИ
ТА УРЕМІЧНИХ
ТОКСИНІВ**

**ВИДАЛЕННЯ
ЕНДОТОКСИНІВ**



oxiris

POWERED BY **prismaflex**

*ТЗНТ – тривала замісна ниркова терапія

О.М. Нежурін, І.Л. Кучма, І.О. Дудар, д. мед. н., професор

Актуальні питання замісної ниркової терапії під час пандемії COVID-19

За матеріалами конференцій

Навесні цього року в Україні пройшло декілька науково-практичних конференцій, присвячених актуальним питанням нефрології. Особливу увагу доповідачі приділили проблемі ведення у пацієнтів із хронічною хворобою нирок під час пандемії COVID-19 та можливостям використання сучасних методів замісної ниркової терапії при ураженні вірусом SARS-CoV-2. Ключові слова: розширений гемодіаліз, автоматизований перитонеальний діаліз, гостре ураження нирок, COVID-19, Baxter.

Одним із учасників заходу був голова благодійної громадської організації «Асоціація пацієнтів гемодіалізу» Олег Миколайович Нежурін, який представив доповідь ««Асоціація пацієнтів гемодіалізу» про розширений гемодіаліз: особистий досвід і COVID-19».

Доповідач розповів, що з 2002 року має термінальну стадію хронічної хвороби нирок та останнім часом проходить замісну ниркову терапію методом хронічного гемодіалізу 3 рази на тиждень по 5 год на базі Слобожанського центру нефрології. З 2017 по 2019 року доповідач перебував на процедурах гемодіалізації (ГДФ) онлайн, а з 2019 року і дотепер знаходиться на розширеному гемодіалізі, який проходить на апараті Gambro Artis Physio та діалізаторі Theranova 500, що розроблені компанією Baxter.

У своїй доповіді О.М. Нежурін спробував довести на власному прикладі, що використання новітнього обладнання для розширеного гемодіалізу за ефективністю дозволяє конкурувати йому із ГДФ. Доповідач навів результати великих рандомізованих клінічних досліджень, у яких порівнювали ГДФ онлайн (режим постдіалізу) та різні методи гемодіалізу. У дослідженні CONTRAST (Канада), у якому взяли участь 714 пацієнтів, порівнювали ГДФ із об'ємом заміщення 20,7 л та низькопотіковий гемодіаліз (синтетична мембрана; ультраочищений діалізуючий розчин). За результатами випробування не було відзначено доведеної різниці у показнику смертності від усіх можливих причин (Grooteman M.P.C. et al., 2012). Інше дослідження турецьких науковців, у якому порівнювали ГДФ з об'ємом заміщення 17,2 л та високопотіковий ГД (полісульфонована мембрана; стандартна якість води), не виявило доведеної різниці у частоті серцево-судинних подій та летальності серед учасників дослідження (n=782) (Ok E. et al., 2013). Однак іспанське дослідження ESHOL, у якому вивчали безпечність ГДФ з об'ємом заміщення 23 л та високопотікового гемодіалізу (синтетична мембрана; ультраочищена рідина), показало, що ГДФ знижувала показники смертності від усіх причин серед учасників дослідження (n=906) (Maduell F. et al., 2013).

У своїй доповіді О.М. Нежурін представив порівняльний аналіз параметрів ГДФ онлайн та розширеного гемодіалізу на апараті Baxter Artis Physio Plus, виходячи із власного досвіду проходження замісної ниркової терапії, і показав, що обидві методики мають приблизно однакову ефективність.

Проте доповідач зазначив, що існують деякі лімітуючі фактори застосування ГДФ онлайн, а саме:

- високі вимоги і постійний контроль якості води та діалізних розчинів для онлайн-процедур, як хімічної, так і мікробіологічної;
- об'єм заміщення >24 л;
- необхідність високої швидкості кровотоку (ідеально працюючий анастомоз і хороша переносимість пацієнтом високої швидкості кровотоку);
- наявність спеціалізованого обладнання для проведення процедури;
- можлива втрата альбуміну та амінокислот.

Надзвичайно актуальною залишається тема коронавірусної хвороби COVID-19, адже пацієнти із хронічними захворюваннями мають більш високий ризик тяжкого перебігу цього захворювання або летального кінця. Хворі, які потребують замісної ниркової терапії, не є винятком.

О.М. Нежурін повідомив, що восени 2020 року переніс COVID-19 у тяжкій формі. Він представив власні показники одразу ж після виписки зі стаціонару та нещодавні параметри, між замірами яких проходив процедури розширеного гемодіалізу. Доповідач наголосив, що, незважаючи на наявність в діалізаторі Baxter Theranova 500 великих пор, рівень альбуміну у сироватці крові, а також його нутритивний статус значно покращились. Нормалізувалися і показники прозапальних маркерів.

О.М. Нежурін втратив досить багато сухої ваги під час хвороби COVID-19. У період відновлення після захворювання апетит та, відповідно, маса тіла почали збільшуватись, і постає питання: як безпечно проводити ультрафільтрацію при постійній зміні сухої ваги? Доповідач зазначив, що апарат для розширеного гемодіалізу Baxter Artis Physio Plus має функцію Hemoscontrol, яка має такі переваги:

- поліпшує переносимість процедури (гемодинамічна стабільність);
- зменшує випадки інтрадіалізної гіпотензії;
- має автоматичне профілювання швидкості ультрафільтрації та корекції натрію (біонічний зворотний зв'язок);
- допомагає досягнути сухої ваги без перенавантаження натрієм;
- фізіологічне видалення зайвої рідини.

Крім того, використання функції Hemoscontrol рекомендовано Європейськими настановами з оптимальної медичної практики (European Best Practice Guideline, EBPg).

Отже, розширений гемодіаліз із використанням нової апаратури, а саме апарата Baxter Artis Physio Plus із функцією Hemoscontrol та діалізатора Theranova 500, не поступається за ефективністю ГДФ онлайн і не має лімітуючих факторів, таких як можлива втрата альбуміну та амінокислот, що надзвичайно важливо в ослаблених пацієнтів, наприклад після перенесеного захворювання COVID-19.



Асистент кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика (м. Київ) Ігор Любомирович Кучма представив на конференції доповідь «oXIRIS в інтенсивній терапії сепсису та COVID-19», у якій висвітлив високу актуальність і багатфакторність патогенезу гострого ураження нирок та сепсису в пацієнтів із COVID-19 та можливості його лікування новітніми методами замісної ниркової терапії.

Актуальність проблеми розвитку гострого ураження нирок (ГУН) та сепсису у пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 підтверджується результатами численних міжнародних досліджень. Автор доповіді навів дані зовсім нещодавнього дослідження (Munk W. et al., 2021), у якому проводили аналіз ризиків асоціації з COVID-19 різних патологій Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду. Результати показали, що найбільш асоційованими з COVID-19 патологічними станами з високим абсолютним ризиком розвитку є такі: вірусна пневмонія (відношення шансів [ВШ] 177,63, 95% довірчий інтервал [ДІ] 147,19–214,37, абсолютний ризик 27,6%); дихальна недостатність (ВШ 11,36, 95% ДІ 10,74–12,02, абсолютний ризик 22,6%), ГУН (ВШ 3,50, 95% ДІ 3,34–3,68, абсолютний ризик 11,8%) та сепсис (ВШ 4,23, 95% ДІ 4,01–4,46, абсолютний ризик 10,4%). Крім того, за даними цього дослідження, абсолютний ризик розвитку ГУН та сепсису у пацієнтів відділення інтенсивної терапії (ВІТ) зростає до 50,7 та 54,1% відповідно.

Подібні результати отримані й бразильськими науковцями, дослідження яких показало, що загальна захворюваність на ГУН серед пацієнтів із COVID-19 становила 50%, а смертність серед них сягала 36,6%. Факторами ризику розвитку ГУН було визначено ожиріння й більш високу оцінку за шкалою APACHE II. Серед хворих ВІТ показники захворюваності та смертності зросли до 77,3 та 65,4% відповідно. Гострої ниркової замісної терапії потребували 61,5% пацієнтів (Zamoner W. et al., 2021).

Серед патогенетичних механізмів розвитку ГУН при COVID-19 виділяють наступні (Nadim M.K. et al., 2020):

- прямий вплив SARS-CoV-2 на нирки (колабуюча гломерулопатія, ендотеліальна дисфункція, коагулопатія, активація системи комплементу, запалення);
- непрямий вплив SARS-CoV-2 на нирки (гіповолемія, поліорганна недостатність, ятрогенні фактори).

Як зазначив доповідач, у пацієнтів із пневмонією на фоні COVID-19 цитокіновий шторм може призводити до посилення ендотеліальної дисфункції та, як наслідок, до розвитку поліорганної недостатності. У такому разі ГУН може виникнути в результаті внутрішньоренального запалення, підвищеної проникності судин, гіповолемії та кардіоміопатії з розвитком кардіоренального синдрому I типу. Застосування методів гемоперфузії може сприяти зниженню піків цитокінового шторму та частковому відновленню імуноеостою. Поєднання методів гемоперфузії з нирковою замісною терапією може додатково посилити цей ефект та сприяти підтриманню функціонування всіх органів та систем організму (Ronco C. et al., 2020).

Тобто, з огляду на потенційний внесок системного запалення у розвиток поліорганної недостатності при COVID-19, використання екстракорпоральної терапії може розглядатися як метод лікування цих пацієнтів (Nadim M.K. et al., 2020). Для проведення подовженої замісної ниркової терапії та інтермітуючого гемодіалізу рекомендовано використовувати діалізатори з біосумісними мембранами (KDIGO, 2012).

Мембрана AN-69 oXIRIS компанії Baxter є еталоном біосумісності, адже покриття поліетиленіміном нейтралізує її негативний заряд і запобігає синдрому виходу брадикініну, що дозволяє уникнути небезпечних потенційних реакцій при контакті крові пацієнта з екстракорпоральним контуром під час діалізу. Внаслідок наявності на мембрані гепарину значно знижується ризик тромботичних ускладнень.

Мембрана oXIRIS забезпечує видалення ендотоксинів, фактора некрозу пухлин α , інтерлейкінів 6 і 8, γ -інтерферону

та адсорбцію цитокінів (Broman M.E. et al., 2019). Її можна використовувати при будь-якому методі подовженої замісної ниркової терапії, що дозволяє швидко й ефективно стабілізувати пацієнтів із сепсисом та ГУН, у тому числі й при COVID-19.

Отже, ГУН та сепсис у хворих на COVID-19 є одними з найбільш асоційованих патологій, ризик розвитку яких збільшується у пацієнтів ВІТ. Застосування нових технологій для замісної ниркової терапії, а саме мембрани AN-69 oXIRIS компанії Baxter, може стати перспективним методом лікування таких пацієнтів.



Ще одна, не менш цікава, науково-практична конференція «Хвороби нирок та якість життя» також відбулася навесні. У рамках заходу завідувач відділу ефективних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Олексіївна Дудар представила доповідь «АПД та ПАПД: порівняння ефективності при ХХН 5 стадії», у якій обґрунтувала ефективність методу перитонеального діалізу (ПД) та його переваги для пацієнтів.

На сьогодні доведена доцільність інтегрованого підходу до ниркової замісної терапії. Оскільки ПД забезпечує більш тривале збереження залишкової функції нирок, його рекомендовано використовувати як стартовий метод лікування. Існують два методи ПД: постійний амбулаторний ПД (ПАПД), який пацієнт проводить самостійно в домашніх умовах (4–6 заливок перитонеального розчину), та автоматизований ПД (АПД), що проводиться завдяки спеціальному апарату (циклера), який регулює і заливку діалізуючого розчину в черевну порожнину, і його заміну. АПД проходить у нічний час, що дуже зручно для пацієнта, адже не обмежує його активності вдень. Наприклад, система для АПД компанії Baxter Homechoice Claria є портативною та зручною у використанні, що дозволяє навіть брати її із собою у відрядження, на відпочинок тощо.

АПД — золотий стандарт діалізної терапії. Використання АПД надає можливість дистанційного спостереження за пацієнтами, що створює для них ще більше соціального простору. В Україні 243 пацієнти знаходяться на АПД, що складає 35% від загальної кількості пацієнтів на ПД.

Доповідач навела переваги АПД. По-перше, частота інфекційних ускладнень при АПД є нижчою порівняно з ПАПД. Систематичний огляд РКД виявив, що частота перитонітів при АПД порівняно з ПАПД складала 1 епізод на 34 людино-місяці та 1 епізод на 16 людино-місяців відповідно, а вірогідність виникнення першого епізоду перитоніту впродовж першого року лікування — 21 та 47% відповідно ($p < 0,001$) (Rabindranath K.S. et al., 2007). Крім того, ретроспективні дослідження демонструють, що пацієнти, у тому числі й особи похилого віку, які терміново почали лікування методом АПД, мають аналогічні результати лікування порівняно з пацієнтами, які почали АПД у плановому порядку (Portman J.V. et al., 2006).

Ще однією перевагою АПД у пацієнтів із низькими показниками залишкової функції нирок або пацієнтів з анурією є те, що даний метод дозволяє досягти хороших клінічних результатів у цієї категорії хворих. Автори дослідження EAPOS дійшли висновків, що АПД може успішно застосовуватися у пацієнтів з анурією. Упродовж двох років спостереження виживаність пацієнтів становила 78%, а 70–80% хворих досягали кліренсу креатиніну 60 мл/хв/1,73 м² (Edwina A. et al., 2003).

Що стосується розчинів для АПД, то було виявлено, що використання розчину Екстраніл (ікодекстрин) для тривалої заливки підвищує ультрафільтрацію, особливо у пацієнтів із середньовисокими та високими транспортними характеристиками очередини. У дослідженні Plum J. et al. (2002) оцінювалися середні значення ультрафільтрації після тривалої заливки у пацієнтів на розчинах глюкози та Екстранілу. Уже на початку дослідження було виявлено достовірну різницю в ультрафільтрації між групами ($p < 0,001$).

Сьогодні швидко розвиваються системи моніторингу за ПД-хворими, як, наприклад, система Sharesource (Homechoice Claria), що надзвичайно актуально під час пандемії COVID-19. Вони значно підвищують автономність пацієнтів, дозволяють безпечно проводити діаліз удома, зменшити частоту відвідування діалізного центру та забезпечити динамічне спостереження (постійний контроль за ультрафільтрацією, кількістю циклів, сигналами тривоги, вчасне виявлення ознак розвитку ускладнень). За результатами дослідження Stroetmann et al. (2000), щотижневі відеоконференції із хворими підвищували їх відчуття впевненості та безпечності при проведенні ПД. A Gallar et al. (2007) у своєму дворічному проспективному РКД виявили, що використання телеконференцій у комбінації зі стандартними візитами порівняно зі стандартними візитами сприяло зниженню у 3 рази тривалості госпіталізацій, скороченню часу на відвідування клініки та витрат на транспортування, а у 90% пацієнтів спостерігалось покращення якості життя.

Отже, сучасні методи замісної ниркової терапії є ефективними, безпечними та зручними. Вони значно покращують якість життя пацієнтів, дозволяють їм більш тривало зберегти активний спосіб життя та працездатність, а можливість використання систем моніторингу значно зменшує кількість візитів до діалізного центру, що надзвичайно актуально під час пандемії COVID-19.

Підготувала **Марія Грицуля**

39

Пригнічення біоплівок умовно-патогенних бактерій на сечових катетерах*

Катетеризація сечовивідних шляхів є досить поширеною у медичній практиці процедурою. Короткочасна катетеризація, як правило, не призводить до ускладнень, однак за більш тривалого перебування катетера в організмі хворого підвищується ризик розвитку інфекційного процесу, так званої катетер-асоційованої інфекції (КАІ). На частку КАІ сечовивідних шляхів припадає до 40% усіх внутрішньолікарняних інфекцій [9].

Проблема інфікування катетерів за їх тривалого використання насамперед пов'язана з розвитком біоплівок власних ендогенних мікроорганізмів пацієнта. Крім того, у разі недотримання правил гігієни високою є ймовірність контамінування катетерів медичним персоналом, що може призводити до розвитку інфекційного процесу, викликаного збудниками внутрішньолікарняних інфекцій. Встановлено, що найбільш часто КАІ спричинені *Escherichia coli* (80%) і *Proteus mirabilis* (45%) [14]. Рідше відзначаються *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus spp.* У пацієнтів після повторних курсів антибіотикотерапії КАІ найчастіше бувають викликані *Pseudomonas aeruginosa* і *Candida spp.* [10].

У даний час препаратами вибору для лікування й профілактики інфекційних захворювань сечовивідної системи є лікарські засоби із групи нітрофуранів. Клінічно доведено, що перевагами препаратів нітрофуранового ряду є поєднання протимікробного (перешкоджає в першу чергу адгезії мікроорганізмів), проти-запального та діуретичного ефектів, що особливо важливо при хронічних процесах у сечовивідних шляхах.

В останні роки поряд із антимікробними препаратами в урологічній практиці дедалі ширше використовуються препарати рослинного походження, що зумовлено досить низьким ризиком розвитку ускладнень і небажаних побічних ефектів [13]. З огляду на це у пацієнтів із гострими й хронічними інфекційними захворюваннями сечовивідних шляхів рекомендовано одночасне застосування препаратів нітрофуранового ряду та рослинного походження (Семенов Б.В. та співавт., 2008).

Мета роботи — дослідити закономірності розвитку бактеріальних біоплівок умовно-патогенних бактерій на сечових катетерах, а також можливості пригнічення цих біоплівок офіційним препаратом рослинного походження Канефрон® Н і препаратом нітрофуранового ряду фурамаг.

Матеріал та методи

Об'єктами дослідження служили культури мікроорганізмів *E. coli* M17 (промисловий штам) і *S. aureus* 193 (колекція НДЦЕМ ім. М.Ф. Гамалії, Росія). У роботі використовували офіційний препарат рослинного походження у вигляді розчину Канефрон® Н («Біонорика СЕ», Німеччина) та препарат нітрофуранового ряду фурамаг.

На першому етапі експерименту досліджували вплив Канефрону Н і фурамагу на повноцінні, сформовані біоплівки кишкової палички та стафілококів. Для цього бактеріальні біоплівки вирощували на внутрішній поверхні катетерів Фоля, розрізаючи їх упоперек на фрагменти довжиною близько 1 см, з яких потім готували половинки з відкритою внутрішньою порожниною. Всі маніпуляції з катетерами проводили у стерильних умовах. Далі культури *E. coli* M17 і *S. aureus* 193 засівали в колби з рідким поживним середовищем (бульйон із серцево-мозковою витяжкою, HiMedia, Індія), в які попередньо поміщали фрагменти катетерів. Культивування проводили в умовах термостатування (при температурі 37 °С протягом 24 год), у результаті чого на поверхні катетерів відбувалося формування біоплівки. Далі фрагменти катетерів із мікробною біоплівкою на внутрішній поверхні переносили в розчини для інкубації, що містили у першому випадку Канефрон® Н, а у другому — фурамаг. Інкубацію біоплівок проводили в різних рідких субстратах (розчинах): живильний бульйон,

фізіологічний розчин та штучна сеча. Час інкубації становив 5 і 24 год.

На другому етапі експерименту проводили дослідження впливу препаратів Канефрон® Н і фурамаг на формування та розвиток мікробних біоплівок на внутрішніх поверхнях катетерів Фоля. Для цього фрагменти катетера, отримані як описано вище, поміщали у рідке поживне середовище (бульйон із серцево-мозковою витяжкою із вищезазначеними препаратами), потім вводили культури *E. coli* M17 або *S. aureus* 193 у концентрації 10⁸ КУО/мл у кількості 10% від об'єму проби й вирощували у термостаті при температурі 37 °С протягом 24 год. Вирощені бактеріальні біоплівки змивали з поверхні катетерів фізіологічним розчином в об'ємі 1 мл і титрували у фізіологічному розчині за методом Коха з паралельним висіванням на тверде поживне середовище (колумбійський агар) для визначення КУО після 24-годинного культивування.

Електронно-мікроскопічні дослідження ультратонких змін у клітинах та бактеріальних біоплівках *E. coli* M17 і *S. aureus* 193 після впливу препаратів Канефрон® Н і фурамаг проводили з використанням трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ) методом ультратонких зрізів. Матеріал для ТЕМ брали з поверхні катетерів.

Електронно-мікроскопічний аналіз динаміки розвитку мікробних популяцій *E. coli* M17 і *S. aureus* 193 на поверхні катетерів під впливом препаратів Канефрон® Н і фурамаг проводили, використовуючи сканувальний електронний мікроскоп.

Результати

Спочатку визначали мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) Канефрону Н й фурамагу при впливі на суспензійні культури. У ході дослідження дії розчину Канефрону Н було показано, що для суспензійної культури *E. coli* M17 МІК становила 0,2 мл на 1 мл середовища, при цьому МІК для суспензійних клітин *S. aureus* 193 збільшувалася у два рази — 0,4 мл на 1 мл середовища. При визначенні МІК сухого препарату фурамаг щодо суспензійної культури кишкової палички і стафілококів було встановлено, що для обох культур вона виявилася однаковою — 1 мкг/мл.

Потім визначали МІК Канефрону й фурамагу при впливі на клітини в біоплівках *E. coli* M17 і *S. aureus* 193.

Далі автори вивчали вплив Канефрону Н й фурамагу на модельні сформовані біоплівки *E. coli* M17 і *S. aureus* 193 на поверхні сечових катетерів. При інкубації сформованих на поверхні катетерів біоплівок *S. aureus* 193 у розчині Канефрону Н вихідної концентрації через 5 год спостерігали зниження кількості КУО на 6 порядків, через 24 год інкубації — ще на 1 порядок. До 5-ї години інкубації біоплівки *S. aureus* 193 із застосуванням фурамагу в концентрації 10 мкг/мл кількість КУО знижувалася на 7,4 порядку, при цьому через 24 год дослідники спостерігали повне пригнічення життєздатності клітин *S. aureus* 193.

Інкубація біоплівок *E. coli* M17 на внутрішній поверхні катетерів із додаванням нерозведеного розчину Канефрону Н через 5 год призводила до зниження числа життєздатних клітин на 7 порядків, а через 24 год життєздатні клітини не виявлялися.

При впливі препарату фурамаг у концентрації 10 мкг/мл на біоплівки *E. coli* M17, сформовані на внутрішній поверхні катетерів, відбувалося повне пригнічення життєздатності кишкових паличок уже через 5 год інкубації.

Вирощування біоплівок *S. aureus* 193 і *E. coli* M17 протягом 24 год у нерозведеному розчині Канефрону Н в кінцевому підсумку призвело до формування біоплівок, проте кількість КУО була на 6 порядків для *S. aureus* 193 і на 7 порядків для *E. coli* M17 нижчою, ніж у контролі. У розчині фурамагу при концентрації 10 мкг/мл розвитку обох культур умовно-патогенних бактерій у вигляді біоплівок протягом 24 год не спостерігалось. Отримані дані вказують на здатність Канефрону Н і фурамагу пригнічувати формування біоплівок умовно-патогенних мікроорганізмів на стінках сечових катетерів.

СЕМ підтвердила дані, отримані у результаті проведення мікробіологічного аналізу.

На ультратонких зрізах клітин *E. coli* M17 і *S. aureus* 193, узятих із внутрішньої поверхні сечових катетерів Фоля після вирощування в бульйоні із серцево-мозковою витяжкою та обробки Канефроном Н і фурамагом, виявлено велику кількість деструктурованих клітин, фрагментів бактеріальних клітинних стінок та клітинного детриту, що є свідченням активного процесу лізису клітин обох досліджуваних культур.

Обговорення

Аналіз ультратонкої будови клітин умовно-патогенних бактерій при впливі Канефрону Н й фурамагу дає підставу припустити, що загибель клітин відбувається

в результаті їх деструкції внаслідок прямого або опосередкованого впливу на цитоплазматичну мембрану та клітинну стінку зазначених лікарських препаратів.

Дослідження, представлені у цій роботі, показали, що Канефрон® Н і фурамаг — це препарати, які здатні не тільки перешкоджати розвитку біоплівок патогенних мікроорганізмів на поверхні сечових катетерів, а й пригнічувати вже сформовані біоплівки, що істотно знижує ризик виникнення висхідної інфекції за тривалої катетеризації сечового міхура. Важливим фактом є підтверджене одночасно мікробіологічними та електронно-мікроскопічними методами пригнічення розвитку біоплівок *S. aureus* 193 — культури (іса +), який зумовлює агресивність цього штаму відносно організму-господаря.

Обробка сечових катетерів препаратами Канефрон® Н і фурамаг (у вигляді розчину вихідної концентрації 10 мкг/мл) сприяла руйнації сформованих бактеріальних біоплівок, що призводило до зниження обсіменіння мікроорганізмами, а також до зменшення процесу мікробної контамінації всього організму. Використання Канефрону Н й фурамагу доповнює класичну антисептичну обробку або доцільне у тих випадках, коли вона є небажаною. Порівняно із класичними схемами обробки сечових катетерів застосування зазначених препаратів є ефективнішим у пригніченні сформованих бактеріальних біоплівок і прискорює процес одужання пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.



Канефрон® Н
Інвестиція в ефективність лікування

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

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для фахівців у галузі охорони здоров'я. Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містить 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. Показання: для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту. Виробник ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9. Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-04; e-mail: info@bionorica.com

Доклада фітомедині
Зроблено в Німеччині

* «Мікробіологія», 2017, № 3. Друкується зі скороченнями.

С.В. Головка, д. мед. н., професор кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Сучасна бойова травма органів сечостатевої системи

За матеріалами конференції

На конгресі Асоціації урологів України, що відбувся в 17-18 червня в онлайн-форматі, Головний уролог Міністерства оборони України, професор кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук Сергій Вікторович Головка представив доповідь «Сучасна бойова травма органів сечостатевої системи».

Ключові слова: травми сечостатевої системи, ушкодження нирки, сечоводу, сечового міхура, уретри.



У даний час спостерігається значне збільшення травм органів сечостатевої системи в загальній структурі ушкоджень за рахунок збільшення числа закритих уражень органів даної системи. У зоні сучасних локальних військових конфліктів найтяжчі ушкодження органів таза виникають від вражаючої дії боєприпасів вибухової дії, які широко застосовуються останніми роками. Вибухові травми характеризуються особливою складністю рани та об'ємом ураження тканинних структур ушкодженої ділянки. При цьому тяжкість поранення посилюється через потужність контузійно-комоційного механізму дії сучасної високоенергетичної мінно-вибухової зброї, а також внаслідок дистантного ураження внутрішніх органів інших анатомічних ділянок. Доповідач зазначив, що у структурі бойових травм ураження органів сечостатевої системи складають 3,5%.

Класифікація тупої травми нирки, згідно з рекомендаціями Американської Асоціації хірургічної травми (AAST), включає чотири ступені:

- ступінь 1: забій, який супроводжується мікроскопічною або вираженою гематурією. Можлива наявність субкапсулярної гематоми нирки з відсутністю її прогресування; розрив паренхіми відсутній;
- ступінь 2: наявність гематоми, що обмежена заочеревинним простором; розрив коркового шару паренхіми нирки складає менше 1 см без екстравазації сечі;
- ступінь 3: розрив паренхіми нирки без поєднання із збиральною системою нирки та/або розрив шару паренхіми більше 1 см без екстравазації сечі;
- ступінь 4: кортикостоміальний розрив, поєднаний із збиральною системою; наявність судинного розриву (розрив сегментарної артерії або вени з обмеженою гематомою, нирковий розрив або тромбоз судин);
- ступінь 5: розчавлення нирки або відрив судинної ніжки.

Натомість вогнепальні поранення нирок поділяються за наступними типами:

- поранення паранефральної клітковини;
- дотичне поранення;
- наскрізне поранення;
- сліпе поранення;
- повна деструкція;
- поранення судинної ніжки.

Одним із найпоширеніших методів первинної діагностики поранення сечостатевої системи є проведення ультразвукового дослідження. Зокрема, при ушкодженні нирок можна діагностувати наступні стани:

- підкапсульний розрив паренхіми;
- напружена плащеподібна підкапсульна гематома нирки;
- розрив паренхіми з ушкодженням капсули та паранефральною гематомою;
- розрив нирки з ушкодженням чашко-мискової системи та паранефральною урогематомою.

Наступним етапом діагностики є проведення комп'ютерної томографії, яка дозволяє максимально точно встановити об'єм та локалізацію бойової травми сечостатевої системи.

Мінімальний обсяг надання медичної допомоги при ушкодженні нирок включає розкриття паранефральної гематоми, проведення нефректомії (за показаннями), аргонеплазмової коагуляції. Повний обсяг при ушкодженні нирок передбачає накладання нефростоми з ушиванням розриву та резекцію полюса нирки. Тактика ведення пацієнтів при вогнепальних пораненнях нирок насамперед включає проведення оперативного лікування. Натомість при тяжких поєднаних пораненнях черевних органів рекомендовано розпочинати оперативне втручання з лапаротомічного доступу (частіше — серединного), при якому в першу чергу необхідно визначити ступінь і характер ушкодження паренхіми, провести оцінку ниркової судинної ніжки. Тимчасова оклюзія ниркової ніжки необхідна у випадку профузної кровотечі з подальшим вирішенням питання щодо обсягу оперативного втручання. Множинні глибокі розриви, розчавлювання паренхіми, ушкодження ниркової ніжки є прямими показаннями для проведення нефректомії.

(Видалення можливе лише за наявності й функціональної повноцінності іншої нирки.) Органозберігаючі операції на нирці виконують при ушкодженнях фіброзної капсули, поверхневих або помірних пораненнях паренхіми нирки, невеликих розривах і крайових дефектах тканин нирки, що не супроводжуються значною кровотечею.

Доповідач зауважив, що основні підходи до класифікації ушкоджень сечоводу поділяються залежно від:

- характеру ушкодження: узольовані та поєднані;
- відкриті ушкодження: вогнепальні (кульові, осколкові та мінно-вибухові поранення), колото-різані поранення, ятрогенні ушкодження;
- виду ушкодження: забій, неповний розрив із боку слизової оболонки, неповний розрив із боку зовнішніх шарів, переривання сечоводу (розриви) із розходженням його кінців.

Закрита травма сечоводів у більшості випадків зустрічається в поєднанні з ушкодженнями органів черевної порожнини та заочеревинного простору. При цьому домінують симптоми ушкодження черевних органів, заочеревинного простору, хребта, переломів кісток таза або інших тазових органів (сечовий міхур, пряма кишка), які проявляються вже у перші години після травми.

Відкриті ушкодження сечоводу також зустрічаються при множинній або поєднаній травмі, внаслідок вогнепальних і колото-різаних поранень. Основні симптоми поранення сечоводу включають наступні об'єктивні ознаки: наявність рани та болісна припухлість у поперековій ділянці з боку ушкодження, урогематома, виділення сечі з рани, гематурія.

Хірургічна тактика при ушкодженнях сечоводу включає наступні положення:

- під час екстрених лапаротомій із приводу травми живота у разі виявлення гематом у ділянках розташування сечоводів виконують їх ревізію;
- проникні різані рани з рівними краями, які не перевищують за розмірами півкола сечоводу, підлягають зашиванню за допомогою атравматичного шовного матеріалу, що розсмоктується, окремими вузловими швами.

При проникних рваних ранах із наявністю некротичних вогнищ за неповного розриву сечоводу необхідно виконувати первинну хірургічну обробку з економним висіченням нежиттєздатних тканин та накладанням первинних швів за умови відсутності кутових деформацій або циркулярного звуження сечоводу. У випадку значних ушкоджень сечоводу і неможливості проведення з'єднання його розірваних сегментів виконується уретерокутанеостомія з подальшим виконанням реконструктивної операції, зокрема — пластика за допомогою тонкої кишки. При ушкодженні сечоводу рекомендовано накладання анастомозу за типом «кінець у кінець». Накладання нефростоми є обов'язковим етапом при поєднанні травми з ушкодженням товстої кишки, підшлункової залози, дванадцятипалої кишки. Уретерокутанеостомію рекомендовано проводити при нестабільному стані пацієнта.

Ушкодження сечового міхура поділяють за такими ознаками:

- локалізація ушкоджень: верхівка, тіло (передня, задня, бокова стінка), дно, шийка;
- вид ушкодження: забій, розрив, розтрощення;
- відношення до черевної порожнини: позаочеревинні, внутрішньоочеревинні, поєднані.

При внутрішньоочеревинному ушкодженні сечового міхура рекомендовано проводити ушивання стінки міхура дворядним швом, епіцистостомію або катетеризацію сечового міхура, дренування черевної порожнини. При позаочеревинному ушкодженні сечового міхура медична допомога передбачена у двох варіантах:

- мінімальний обсяг втручання: необхідно зупинити кровотечу, накласти епіцистостому або виконати катетеризацію сечового міхура та дренування паравезикальної клітковини;
- повний обсяг: зашивання стінки сечового міхура, епіцистостомія або катетеризація, дренування паравезикальної клітковини.

Основні принципи лікування внутрішньоочеревинних поранень сечового міхура передбачають наступні заходи: ушивання рани двошарним кетгуттовим швом; накладання епіцистостоми; дренування навколومیхурового простору, дренування черевної порожнини.

До основних ускладнень внутрішньоочеревинних вогнепальних поранень органів сечостатевої системи відносять: сечовий перитоніт, сепсис, кишкову непрохідність, абсцес черевної порожнини і малого таза. Принципи ведення позаочеревинних вогнепальних поранень можна звести до наступних заходів: накладання епіцистостоми, дренування навколومیхурового простору і порожнини малого таза за Буяльським — Мак-Уортером та Купріяновим. До ускладнень позаочеревинних вогнепальних поранень сечостатевої системи відносять: гнійні ускладнення, сечові запливи, флегмони тазової клітковини.

Доповідач звернув увагу на особливості ушкодження уретри, які поділяються:

- за локалізацією: ушкодження передньої уретри (висячого, калиточного, промежінного відділів), задньої уретри (перетинчастого та передміхурового відділів);
- за видом ушкодження: забій, розрив (поранення) без ушкодження усіх шарів стінки уретри, розрив (поранення) з ушкодженням усіх шарів стінки уретри, розтрощення уретри.

Об'єктивний статус пацієнта із травмою уретри включає наступні симптоми: гостра затримка сечі або ускладнене сечовипускання, уретрорагія, розтягнутий сечовий міхур, гематома калитки або промежини, виділення сечі через рану, загальні та місцеві ознаки розвитку урофлегмони.

Принципи хірургічного лікування вогнепальних поранень уретри передбачають наступні заходи:

- забій або неповний розрив уретри підлягає консервативному веденню на постійному катетері;
- при повному розриві уретри — троакарна епіцистостомія;
- відстрочений шов уретри за показаннями;
- дренування порожнини малого таза за Буяльським — Мак-Уортером або Купріяновим при ушкодженні заднього відділу уретри.

Щодо ушкоджень калитки та зовнішніх статевих органів, С.В. Головка презентував основні підходи до класифікації поранень даних анатомічних структур згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (2020).

Ступінь	Морфологічні зміни калитки
I	Забій
II	Розрив <25% діаметра калитки
III	Розрив >25% діаметра калитки
IV	Розходження (відрив) шкіри калитки <50%
V	Авульсія (відрив) шкіри калитки >50%

Ступінь	Морфологічні зміни яєчка
I	Забій або гематома
II	Субклінічний розрив білкової оболонки
III	Розрив білкової оболонки із втратою паренхіми <50%
IV	Розрив білкової оболонки із втратою паренхіми >50%
V	Повне руйнування або відрив яєчка

Ступінь	Морфологічні зміни статевого пруття
I	Розрив шкіри, забій
II	Розрив фасції Бака без некрозу тканини
III	Розрив (відрив) шкіри з ушкодженням головки (отвору) уретри
IV	Дефект ковернозного тіла >2 см
V	Повна пенектомія

Висновки

Основними помилками у наданні хірургічної допомоги при вогнепальних пораненнях органів сечостатевої системи є недостатній вторинний огляд та накладання первинних швів після закінчення первинної хірургічної обробки без необхідних показань. Формування первинного шва уретри рекомендовано проводити не раніше ніж через 6 год від моменту вогнепального поранення. Натомість не рекомендовано виконання оперативного втручання без лапаротомії та широкої ревізії черевної порожнини й малого таза при поєднаних вогнепальних пораненнях із підозрою на ураження органів сечостатевої системи. Таким чином, необхідність створення сучасної оптимальної діагностичної та лікувальної тактики для постраждалих із поєднаними ушкодженнями органів сечостатевої системи залишається актуальною у зв'язку зі збільшенням частки бойової травми в ході військових конфліктів.

Підготувала Катерина Пашинська



В.І. Горовий¹, к. мед. н., доцент кафедри хірургії № 1 з курсом урології, **В.Є. Литвинець**², асистент кафедри урології;
¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, ² Івано-Франківський національний медичний університет

Місце дулоксетину в консервативній терапії стресового нетримання сечі у жінок*



В.І. Горовий



В.Є. Литвинець

У статті представлено історію впровадження дулоксетину в медичну практику, механізми його дії та особливості застосування при консервативному лікуванні стресового нетримання сечі у жінок.

Ключові слова: стресове нетримання сечі у жінок, дулоксетин, зміцнення м'язів тазового дна, слінгові операції.

Під нетриманням сечі, або інконтиненцією, у жінок розуміють мимовільне, неконтрольоване вольовими зусиллями й не пов'язане з бажанням пацієнтки виділення сечі. За даними літератури [8-11, 15, 19, 25, 29, 39, 40], нетримання сечі відзначається у кожної третьої-четвертої жінки після 40 років. Нетримання сечі не загрожує життю, але створює для жінки соціальні, гігієнічні, сексуальні, медичні та психологічні проблеми і значно знижує якість життя. У 2010 році Міжнародна урогінекологічна асоціація (IUGA) та Міжнародне товариство з вивчення утримання сечі (ICS) опублікували оновлену термінологію та класифікацію дисфункцій нижніх сечових шляхів та пролапсів тазових органів у жінок [24]. Згідно із визначенням IUGA та ICS, нетримання сечі — скарга на будь-яку мимовільну втрату (у попередніх звітах ICS — мимовільне виділення) сечі. Таким чином, нетримання сечі є симптоматичним діагнозом. З усіх видів нетримання сечі на стресову інконтиненцію припадає близько 50-80% випадків [8-11]. Стресове нетримання сечі (СНС) — скарга на мимовільну втрату сечі при фізичному напруженні, чханні чи кашлі. Для уникнення плутанини із психологічним стресом (у зв'язку з особливостями перекладу) IUGA та ICS рекомендують також вживати термін «нетримання сечі при фізичній активності». Під стресом розуміють підвищення внутрішньочеревного тиску (при фізичному напруженні, чханні, кашлі, швидкій ходьбі, бігу тощо), який призводить до підвищення внутрішньоміхурового тиску (оскільки сечовий міхур знаходиться у черевній порожнині). Останній починає перевищувати внутрішньоуретральний тиск, що проявляється втратою (виділенням) сечі у жінки. Прикро, що в доповідях на конференціях та у статтях вітчизняні професори урологи й гінекологи використовують визначення ICS щодо нетримання сечі 1976 року, згідно з яким нетримання сечі — це мимовільне виділення сечі, що виявлено візуально, і є соціальною та гігієнічною проблемою. У шостому звіті ICS (1988) дало визначення СНС як симптому, ознаці та стану. Ці визначення були незначно змінені та представлені IUGA та ICS у 2010 році (таблиця).

Із термінологією, класифікацією, епідеміологією, діагностикою та лікуванням різних видів нетримання сечі у жінок у відповідності до останніх рекомендацій IUGA, ICS, Міжнародної консультації з нетримання сечі (ICI) та Європейської

асоціації урологів (EAU) можна ознайомитись у нашому навчальному посібнику із нетримання сечі у жінок [8]. Остання ICI відбулась у Токіо 2016 року, а у 2017 році вийшло нове двотомне 6-те видання ICI «Incontinence» під егідою ICS [25]. ICI представила алгоритм початкового та спеціалізованого лікування основних видів нетримання сечі — стресового, імперативного та змішаного. На початковому етапі терапії СНС із медикаментозних препаратів рекомендований лише дулоксетин (ступінь рекомендації В) (схема).

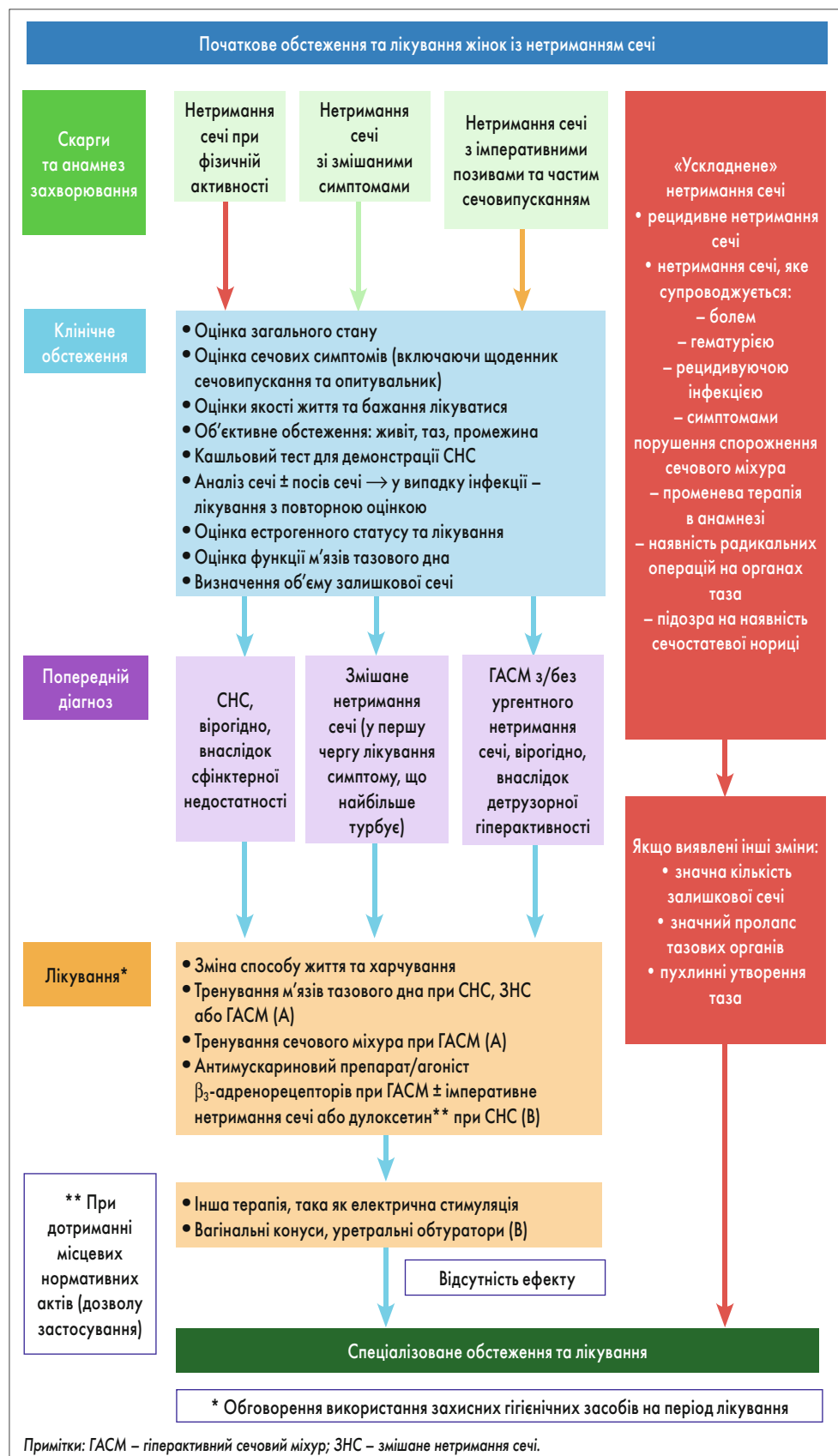
Дулоксетин був синтезований D. Robertson, D. Wong та J. Krushinski у 1986 році в лабораторії компанії Eli Lilly (США), а патент на препарат компанія отримала 1990 року (рис. 1). У 2001 році компанія Eli Lilly подала заявку на новий препарат, але лише 2004 року Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA, США) зареєструвало дулоксетин (Cymbalta) для лікування депресивних та тривожних станів, діабетичної периферичної нейропатії та нейропатичного болю, фіброміалгії та міофасціальних больових синдромів. Препарат Cymbalta був зареєстрований і в Європі Європейським агентством із лікарських засобів (ЕМА) того ж року. Ефект дулоксетину зумовлений вибірковою інгібуванням зворотного нейронального захоплення серотоніну та норадреналіну у синапсах центральної нервової системи, що спричиняє накопичення нейромедіаторів у синаптичній щілині та подовження їх дії на постсинаптичні рецепторні ділянки (рис. 2). Продажі Cymbalta у 2012 році становили 5 млрд дол., у 2013-2014 роках серед всіх призначень антидепресантів дулоксетин найчастіше призначали хворим із депресією. У 2017 році дулоксетин знаходився на 46-му місці серед продажів препаратів у США — на нього було виписано 6 млн рецептів.

У дослідженнях на тваринах було виявлено, що препарат підвищує тонус позмугованого сфінктера уретри у фазу наповнення сечового міхура. Проведені багаточисельні рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження дулоксетину в лікуванні жінок із СНС у Північній та Південній Америці, Європі, Африці та Австралії (за участю понад 5700 жінок) показали, що у половини учасниць зафіксовано зниження частоти епізодів нетримання сечі на 50-58%. При цьому 56-74% жінок при застосуванні дулоксетину відмітили покращення якості життя; 6-10% — почали повністю утримувати сечу

через 12 тиж від початку лікування [7, 19, 25-28, 31, 39, 40, 45]. У 2004 році дулоксетин був зареєстрований ЕМА у багатьох європейських країнах для лікування СНС у жінок від помірного до важкого ступеня, у т.ч. й у деяких пострадянських (Латвія, Литва) під назвою Yentreve (Eli Lilly). FDA не зареєструвало у США препарат для лікування СНС у жінок через високий ризик спроби суїциду. У 2013 році Національний інститут здоров'я та вдосконалення медичної

допомоги Великобританії (NICE) не рекомендував використовувати дулоксетин як препарат першої лінії консервативної терапії СНС (через побічні ефекти), а лише у випадках, коли жінки хочуть уникнути хірургічного втручання або ж на період підготовки до операції.

Дулоксетин — збалансований інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну у синаптичній щілині, що сприяє посиленню скорочень зовнішнього



Вид нетримання сечі	Симптом	Ознака	Стан (уродинамічне спостереження)
СНС	Скарга на мимовільну втрату сечі при фізичному напруженні, чханні чи кашлі	Спостереження мимовільного виділення сечі з уретри при фізичному напруженні, чханні чи кашлі	Мимовільне виділення сечі при цистометрії наповнення, що пов'язане із підвищенням внутрішньоміхурового тиску за відсутності скорочень детрузора

*«Медичні аспекти здоров'я жінки», № 3 (138), 2021.

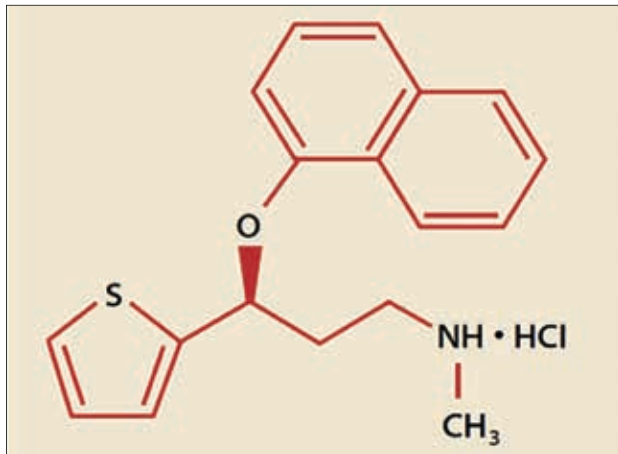
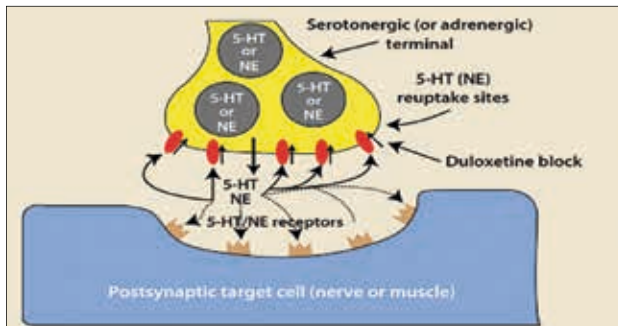
Рис. 1. Молекулярна структура дулоксетину ($C_{18}H_{19}NOS \cdot HCl$)

Рис. 2. Механізм дії дулоксетину

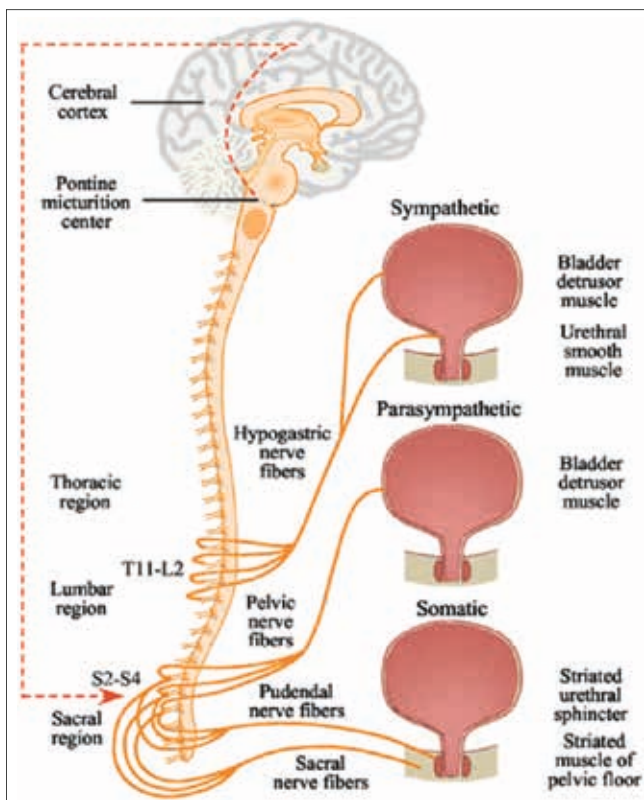


Рис. 3. Іннервація сечового міхура, рабдосфінктера уретри та м'язів тазового дна у жінок [11]

посмугованого сфінктера уретри (рабдосфінктера) та утриманню сечі при підвищенні внутрішньочеревного тиску. Механізм дії препарату наступний. Наповнення та виділення сечі із сечового міхура контролюється центральною та периферичною нервовими системами. Парасимпатичні нервові волокна тазових нервів проводять сигнали для скорочення детрузора та виділення сечі із сечового міхура, натомість як симпатичні гіпогастральні та соматичні соромітні нервові волокна проводять сигнали для розслаблення детрузора, посилення тону рабдосфінктера та накопичення сечі у сечовому міхурі (рис. 3). В останні роки встановлено роль нейротрансмітерів у центральному контролі нижніх сечових шляхів. В ядрі Онуфа, розташованому у вентральних рогах крижового відділу спинного мозку, кінцеві гілки нервових трактів із вищих центрів центральної нервової системи знаходяться в синапсах із соромітними мотонейронами. Глутамат є ключовим нейротрансмітером нисхідних нейрогенних шляхів у фазі наповнення сечового міхура. Його ефекти на активність гіпогастрального та соромітного нервів модулюються нейротрансмітерами — серотоніном та/або норадреналіном. Останні сприяють ефектам глутамату в ядрі Онуфа через соромітні моторні волокна зі звільнення ацетилхоліну,

який діє на нікотинні рецептори в нейро-ефекторних з'єднаннях рабдосфінктера, що веде до скорочення (підвищеного тону) цього м'яза. У фазі сечовипускання серотонін та норадреналін швидко інактивуються шляхом їх зворотного захоплення термінальними нервовими закінченнями в нейрономоторних синапсах ядра Онуфа. При цьому сигнали глутамату інактивуються, що спричиняє розслаблення зовнішнього сфінктера уретри. Дулоксетин блокує нейрональний механізм зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну в синапсі та посилення активності постсинаптичного мотонейрона до зовнішнього сфінктера уретри у фазу наповнення сечового міхура, але не під час сечовипускання (рис. 4). Сучасними дослідженнями [5-9, 11, 15, 39, 40] встановлено, що сфінктерний апарат уретри у жінок складається з рабдосфінктера, розташованого у середній частині уретри, та двох м'язів (уретровагінального сфінктера та компресора уретри), які походять із м'язів тазового дна (рис. 5, 6). Рабдосфінктер уретри у жінок отримує іннервацію від статевих (соромітного) нерва, а уретровагінальний сфінктер та компресор уретри — від інших сакральних нервів (рис. 3). Дія дулоксетину спрямована саме

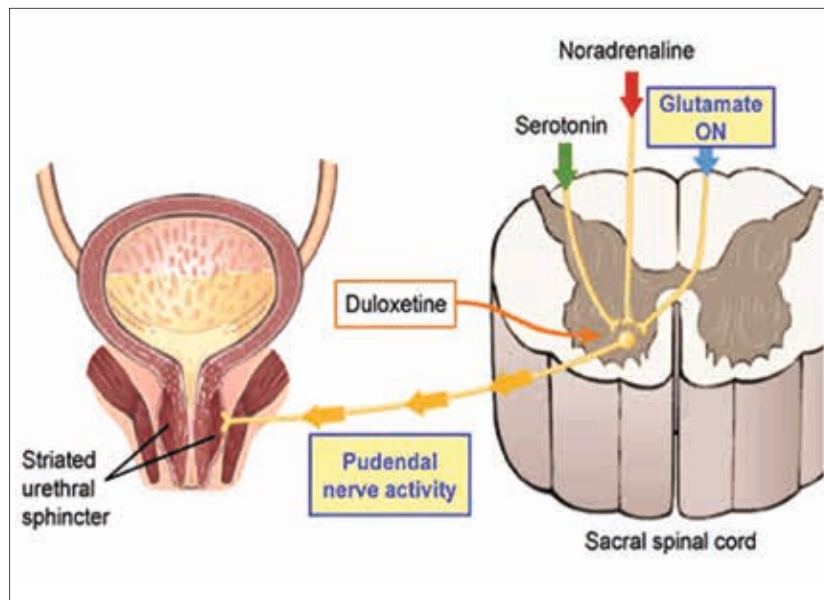


Рис. 4. Механізм дії дулоксетину на посмугований сфінктер уретри (рабдосфінктер) у жінок [36]

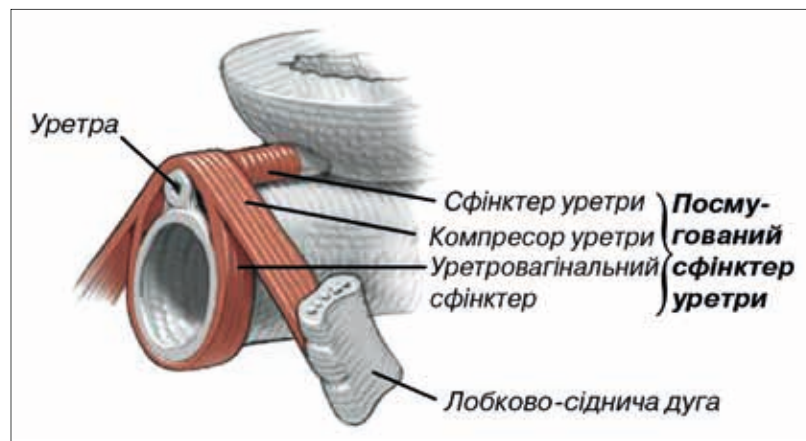


Рис. 5. Будова посмугованого сфінктера уретри у жінок [8]

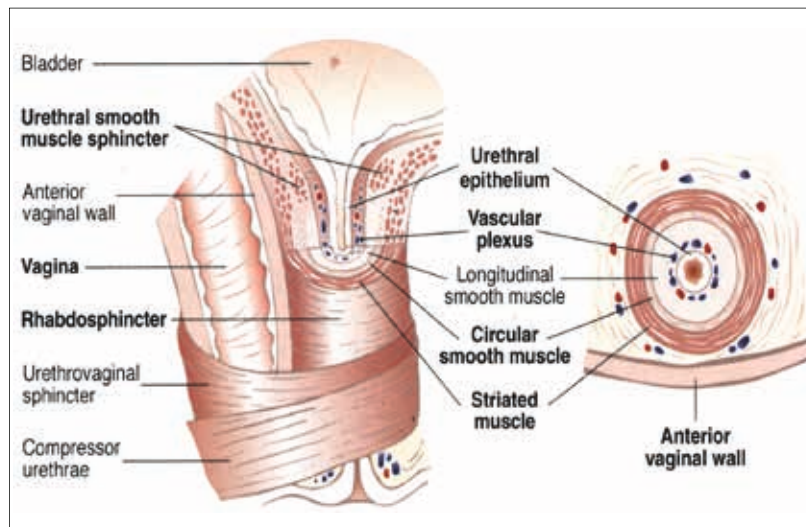


Рис. 6. Будова уретри та посмугованого сфінктера у жінок [11]

на рабдосфінктер уретри, а вправи для зміцнення м'язів тазового дна (вправи за Кегелем) — на м'язи тазового дна та сфінктерний апарат уретри.

Р.А. Norton et al. (2002) [37] провели дослідження дулоксетину у 553 пацієток із СНС віком від 18 до 65 років: 138 жінок приймали плацебо, 138 — дулоксетин 20 мг/добу, 137 — дулоксетин 40 мг/добу, 140 жінок — дулоксетин 80 мг/добу протягом 12 тиж. Автори оцінювали результати лікування за щоденником сечовипускань, анкетами PGI-I (Patient Global Impression of Improvement) та I-QoL (Incontinence Quality of Life). Дослідники виявили, що у половини жінок, які приймали дулоксетин у дозі 80 мг/добу, знизилася частота епізодів нетримання сечі на >64% порівняно із плацебо ($p < 0,001$). При цьому 67% пацієток відмітили покращення якості життя більш ніж на 50% порівняно із плацебо ($p < 0,01$). Побічні ефекти мали місце у 5% жінок, які приймали плацебо; у 9% — дулоксетин у дозі 20 мг/добу, у 12% — 40 мг/добу й у 15% осіб, які отримували дулоксетин у дозі 80 мг/добу. Нудота була найбільш частим побічним симптомом.

Р.Р. Dmochowski et al. (2003) [18] оцінювали ефекти дулоксетину у 683 жінок із СНС із Північної Америки віком від 22 до 84 років: 339 жінок приймали плацебо,

344 — дулоксетин 40 мг двічі на добу протягом 12 тиж. Автори оцінювали результати лікування за щоденником сечовипускань із врахуванням показника частоти епізодів нетримання сечі (IEF) та анкетой I-QoL. Було відзначено зменшення IEF при застосуванні дулоксетину порівняно із плацебо (50% проти 27%; $p < 0,001$) та значне покращення якості життя (11,0 проти 6,8; $p < 0,001$). Побічні ефекти мали місце у 4% жінок, які приймали плацебо, у 24% — дулоксетин ($p < 0,001$). Нудота була найбільш частим побічним симптомом, через який 6,4% жінок відмовились від лікування.

Р.М. Millard et al. (2004) [34] здійснили дослідження дулоксетину у 458 жінок із СНС віком від 27 до 79 років із Аргентини, Австрії, Бразилії, Фінляндії, Польщі, Південної Африки та Іспанії: із них 227 осіб приймали дулоксетин 40 мг двічі на добу, 231 — плацебо впродовж 12 тиж. Автори відзначили зменшення IEF при застосуванні дулоксетину порівняно із плацебо (54% проти 40%; $p = 0,05$) та покращення якості життя за анкетой I-QoL (10,3 проти 6,4; $p < 0,001$). Побічні ефекти мали місце у 1,7% жінок, які приймали плацебо, у 17,2% — що приймали дулоксетин ($p < 0,001$). Нудота була найбільш частим побічним симптомом, через який 3,1% жінок відмовились від лікування дулоксетином.

Р. van Kerrebroeck et al. (2004) [42] провели дослідження дулоксетину у 46 медичних центрах Європи та Канади із залученням 494 жінок (стресове та змішане нетримання сечі із переважанням стресового компонента) віком 24-83 роки, у яких показник IEF становив ≥ 7 , кількість сечовипускань вдень і вночі була нормальною, ємність сечового міхура >400 мл, позитивні кашльовий та прокладковий тести. Медіана IEF при застосуванні дулоксетину зменшилась на 50% проти 29% при прийомі плацебо ($p = 0,002$). Якість життя за анкетой I-QoL була також достовірно кращою через 4, 8 та 12 тиж від початку лікування дулоксетином. Відмова від лікування дулоксетином через побічні ефекти була відмічена у 22% хворих, які приймали дулоксетин, проти 5% осіб групи плацебо. Нудота була найбільш частим побічним симптомом, через який 5,3% жінок відмовились від терапії.

Г.М. Ghoniem et al. (2005) [22] досліджували ефективність дулоксетину у поєднанні із вправами для зміцнення м'язів тазового дна (preoperative pelvic floor muscle training, PFMT) у 17 центрах Нідерландів, Великобританії та США із залученням 201 жінки віком від 18 до 75 років із понад двома епізодами нетримання сечі на день. Із них 52 особи приймали дулоксетин 80 мг/добу та виконували PFMT із фахівцем за спеціальною програмою, 50 — виконували лише PFMT, 52 — приймали лише дулоксетин 80 мг/добу, 47 жінок не отримували жодну зі схем терапії. Автори показали достовірне покращення результатів лікування окремо дулоксетином та PFMT по відношенню до хворих, яким не проводили лікування; при поєднанні дулоксетину із PFMT результати були кращими, ніж при лікуванні окремо дулоксетином та PFMT.

Р. Magiarran et al. (2007) [30] представили огляд статей із лікування дулоксетином жінок, які страждали на СНС. Автори включили 9 досліджень за участю 3063 жінок, у яких дулоксетин порівнювали із плацебо, тривалість лікування становила 3-36 тиж. Згідно з отриманими результатами, на фоні лікування зменшення IEF відмічено у близько 50% жінок; якість життя за анкетой I-QoL була достовірно кращою в осіб, які приймали дулоксетин ($p < 0,00001$). Однак у кожній 8-й жінки, яка приймала дулоксетин, було зафіксовано побічні ефекти (у більшості випадків нудота), які змушували їх припинити лікування (17% проти 4% у плацебо).

Д. Weinstein et al. (2006) [41] провели дослідження дулоксетину із залученням

Продовження на стор. 32.

В.І. Горюхов¹, к. мед. н., доцент кафедри хірургії № 1 з курсом урології, **В.Є. Литвиненко**², асистент кафедри урології;
¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, ² Івано-Франківський національний медичний університет

Місце дулоксетину в консервативній терапії стресового нетримання сечі у жінок

Продовження. Початок на стор. 30.

2960 пацієнток різної расової приналежності: 2321 — європеїдної раси, 271 та 368 — афроамериканського та латиноамериканського походження відповідно. Ефективність і добра переносимість препарату відмічені у представниць усіх рас.

Тривалому лікуванню дулоксетином (40 мг двічі на добу) була присвячена робота R.C. Bump et al. (2008) [14]. Автори виділили когорту А (n=1424), у якій пацієнтки отримували дулоксетин до 30 міс, та когорту В (n=2758) із тривалістю прийому до 72 тиж. У когорті А через рік терапії лише 42,5% жінок продовжили її, в обох когортах відзначено достовірне покращення показників IEF та PGI-I.

Цікавим було питання, наскільки ефективно дулоксетин впливає на сфінктерний апарат уретри у жінок похилого віку. L. Viktrup та I. Yalcin (2007) [44], а також J.H.S. van Leeuwen et al. (2008) [43] дослідили ефективність дулоксетину у пацієнток похилого віку (після 65 років) із СНС і встановили його ефективність по відношенню до плацебо, хоча цей ефект був меншим, ніж у молодших жінок.

Ефективність дулоксетину була продемонстрована при лікуванні жінок із гіперактивним сечовим міхуром [26, 28, 46] та чоловіків із СНС після радикальної простатектомії та трансуретральної резекції простати [17, 20].

Ми також маємо досвід застосування препарату Yentreve (дулоксетин) виробництва Eli Lilly та Boehringer Ingelheim у комплексному лікуванні жінок із СНС (дослідження проводили у 2005-2006 рр.) [1-4]. Жінки (добровольці) знайомились з інструкцією до препарату та давали письмову згоду на його застосування у відповідності до міжнародних принципів Гельсінської декларації. Згідно з інструкцією для застосування препарату, його не призначали жінкам віком до 18 років, за наявності захворювань нирок та печінки, а також психічних патологій. Через побічні ефекти при прийомі 40 мг препарату двічі на добу (за даними літератури, у 10-30% жінок) ми застосовували препарат у дозі 20 мг двічі на добу для зниження частоти можливих побічних ефектів та їх уникнення. З метою зміцнення м'язів тазового дна та зовнішнього поперечно-смугастого сфінктера уретри призначали вправи за Кегелем. Хворі зі змішаною та імперативною інконтиненцією (кількість сечовипускань >8 на день та 2 на ніч), а також із пролапсом тазових органів включались із дослідження. Для виключення гіперактивності детрузора виконували цистометрію наповнення за допомогою уродинамічної системи Gynecare MoniToT (Johnson and Johnson, США). Для оцінки ефективності комплексного лікування жінок із СНС при застосуванні дулоксетину використовували опитувальник ICIQ-SF до та після терапії із визначенням у балах індексу ICIQ, а також одноденний прокладковий тест. До першої групи ввійшли 10 хворих віком від 35 до 68 років (середній вік — 56,5±3,86 року), які знаходились на амбулаторному лікуванні дулоксетином (20 мг двічі на добу) впродовж 2 тиж у поєднанні із вправами для зміцнення м'язів тазового дна. Другу групу склали 12 хворих віком від 34 до 59 років (середній вік — 51,6±2,68 року), які знаходились на стаціонарному лікуванні в урологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні з травня 2005 р. по серпень 2006 року й отримували впродовж 2 тиж дулоксетин 20 мг двічі на добу у поєднанні із вправами для зміцнення м'язів тазового

дна та ендоуретральною електростимуляцією шийки сечового міхура апаратом «Інтрадон». Одужанню вважали випадки повного утримання сечі жінками після лікування, які були підтверджені одноденним прокладковим тестом. У хворих першої групи не було відмічено жодного випадку одужання, але покращення стану (якості життя) за опитувальником ICIQ-SF було статистично достовірним, за одноденним прокладковим тестом — ні. Серед хворих другої групи 6 (50%) пацієнток виписались із відділення з повним утриманням сечі, що було підтверджено одноденним прокладковим тестом. Ще у 6 хворих відмічалось значне покращення утримання сечі (ефект перевищував 50%). Результати лікування у хворих другої групи були статистично достовірними як за опитувальником ICIQ-SF, так і за одноденним прокладковим тестом. Було зроблено висновок, що використання дулоксетину у поєднанні з електростимуляцією шийки сечового міхура та вправами для зміцнення м'язів тазового дна покращує результати лікування у жінок із СНС. Отже, за відсутності протипоказань до електростимуляції зазначену комплексну терапію потрібно застосовувати з метою покращення якості життя пацієнток, уникнення хірургічного втручання та відбору хворих для операції.

Із реєстрацією дулоксетину в Європі у 2004 році для лікування жінок із СНС на нього покладалися великі сподівання стосовно зміни хірургічного способу лікування на користь консервативної терапії. Це було зумовлено високою частотою (до 10-20%) рецидивів після залобкових слінгових операцій (операція TVT), а також інтра- та післяопераційних ускладнень (ушкодження сечового міхура, уретри, гематоми залобкового простору, ерозія піхви та ін.). На жаль, консервативна терапія СНС дулоксетином не стала провідним методом лікування цієї патології через відсутність одужання жінок та значний відсоток побічних ефектів. Крім того, у 2001 році у практику урологів та гінекологів був впроваджений трансобтураторний слінг (операція TVT-O), який дозволив значно знизити частоту інтра- та післяопераційних ускладнень. Середньоуретральні синтетичні слінги або субуретральні петльові пластини (операції TVT та TVT-O) стали стандартним ефективним методом лікування жінок із СНС. Середньоуретральні слінги дозволяють усунути це захворювання в більшості жінок (90-95%) із безрецидивним перебігом захворювання впродовж 10-17 років у 75-85% прооперованих [8, 15, 19, 25, 29, 39, 40].

Кожна жінка прагне раз і назавжди позбавитися нетримання сечі, а тому зазвичай вибирає хірургічне малоінвазивне втручання (операцію TVT-O або TVT). Слід враховувати і витрати на тривале лікування дулоксетином, яке не гарантує одужання. Із жінками «молодого» для цього захворювання віку (30-40 років) потрібно проводити бесіди стосовно операції із встановлення стороннього тіла (субуретральної поліпропіленової стрічки), яка потребуватиме кесаревого розтину при майбутніх пологах та супроводжується ризиком ерозії піхви в результаті статевих актів (в 1-5% осіб). Згідно з рекомендаціями ICI (2017), саме молодим жінкам із СНС доцільно спробувати консервативну терапію із застосуванням дулоксетину та вправ для зміцнення м'язів тазового дна при початковому зверненні до спеціаліста (див. схему).

Експерти EAU (2020) [19] підсумували місце дулоксетину в консервативному лікуванні СНС у жінок:

- застосування цього препарату в дозі 40 мг двічі на день покращує стан жінок із СНС;
- у перші тижні лікування дулоксетин викликає значні побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту та центральної нервової системи, які призводять до відміни препарату (рівень доказовості 1a);
- слід пропонувати дулоксетин пацієнткам із СНС, коли хірургічне втручання не показано;
- через високий ризик побічних ефектів дулоксетин необхідно призначати та відмінити шляхом титрування дози (ступінь рекомендації сильний).

На основі даних літератури та власного досвіду ми вважаємо доцільним використовувати дулоксетин у жінок із СНС у наступних випадках:

- якщо жінка відмовляється від операції або ж має протипоказання до хірургічного втручання;
- пацієнткам, які чекають на операцію й мають тяжкий ступінь СНС — для покращення стану на період очікування;
- жінкам, які хочуть народжувати природним шляхом, оскільки слінгова операція потребуватиме кесаревого розтину;
- для початкового лікування жінок із СНС, які не отримували до цього будь-якої терапії (бажано поєднати із вправами для зміцнення м'язів тазового дна);
- якщо жінка бажає лише покращити якість свого життя;
- якщо у пацієнтки є протипоказання до встановлення субуретральної поліпропіленової стрічки (декомпенсований інсулінозалежний цукровий діабет, імуносупресія та ін.).

Література

1. Горюхов В.І., Головенко В.П., Жук С.І. та ін. Шляхи підвищення ефективності лікування жінок із стресовим нетриманням сечі // Урологія. — 2006. — № 2. — С. 40-49.
2. Горюхов В.І., Жук С.І., Головенко В.П., Кулаковська О.В. Использование препарата Yentreve (дулоксетин) в комплексном лечении женщин со стрессовым недержанием мочи // Здоровье женщины. — 2006. — № 4(28). — С. 234-235.
3. Горюхов В.І., Головенко В.П., Жук С.І. та ін. Застосування препарату Yentreve (дулоксетин) у комплексному лікуванні жінок із стресовим нетриманням сечі // Тези доповідей 5-го Українсько-польського симпозіуму урологів. — Львів, 2007. — С. 66-67.
4. Горюхов В.І., Жук С.І., Головенко В.П. та ін. Перший досвід застосування препарату Yentreve (дулоксетин) у комплексному лікуванні жінок із стресовим нетриманням сечі // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2007. — № 11(2/1) — С. 675-677.
5. Горюхов В.І., Яцина О.І. Анатомія стресового нетримання сечі у жінок // Здоров'я України. — 2019. — № 2-3 (16-17). — С. 5-14.
6. Клінічна анатомія сечостатевої системи / За ред. Горюхова В.І., Шапринського В.О., Мазорчука Б.Ф. — Вінниця: Твори, 2016. — 640 с.
7. Мазо Е.Б., Иремашвили В.В. Дулоксетин — новое в фармакотерапии недержания мочи у женщин // Урология. — 2004. — № 6. — С. 57-5.
8. Нетримання сечі у жінок: навч. посібник / За ред. Горюхова В.І., Яцини О.І. — Вінниця: ТОВ «ТВОРИ», 2020. — 472 с.
9. Практична урогінекологія: курс лекцій / За ред. Горюхова В.І. — Вінниця: Вінницька обласна друкарня, 2015. — 728 с.
10. Хиць А. Стресове нетримання сечі: сучасна фармакологічна терапія // Український медичний часопис. — 2020. — № 4 (138). — С. 1-4.
11. Abrams P., Artibani W. Understanding stress urinary incontinence. — Lier, Belgium: Ismar Healthcare, 2004. — 96 p.
12. Alan C., Eren A.E., Erşay A. et al. Efficacy of duloxetine in early management of urinary continence after radical prostatectomy // Current Urology. — 2014. — Vol. 8. — P. 43-48.
13. Basu M., Duckett J.R.A. Update on duloxetine for the management of stress urinary incontinence // Clinical Interventions in Aging. — 2009. — Vol. 4. — P. 25-30.
14. Bump R.C., Voss S., Beardsworth A. et al. Long-term efficacy of duloxetine in women with stress urinary incontinence // BJU Int. — 2008. — Vol. 102. — P. 214-218.

15. Campbell-Walsh Urology / Wein A.J. et al. — 11th ed. — Philadelphia: Elsevier, 2016. — 4904 p.
16. Cardozo L., Lange R., Voss S. et al. Short- and long-term efficacy and safety of duloxetine in women with predominant stress urinary incontinence // Curr. Med. Res. Opin. — 2010. — Vol. 26. — P. 253-261.
17. Chapple C.R. Duloxetine for male stress incontinence // European Urology. — 2004. — Vol. 49. — P. 958-960.
18. Dmochowski R.R., Miklos J.R., Norton P.A. et al. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence // J. Urol. — 2003. — Vol. 170. — P. 1259-1263.
19. EAU Guidelines on urine incontinence / Burkhard F.C. et al. — EAU, 2020. — 99 p.
20. Fink K.G., Huber J., Wurnschhimmel E., Smeller N.T. The use of Duloxetine in the treatment of male stress urinary incontinence // Wien Med. Wochenschr. — 2008. — Vol. 158. — P. 116-118.
21. Freeman R.M. Initial management urinary incontinence: pelvic floor muscle training and duloxetine // BJOG, 2006. — Vol. 113. (suppl. 1). — P. 10-16.
22. Ghoniem G.M., Vanleeuwen J.S., Elser D.M. et al. A randomized, controlled trial of duloxetine alone, pelvic floor muscle training alone, combined treatment and no active treatment in women with stress urinary incontinence // J. Urol. — 2005. — Vol. 173. — P. 1647-1653.
23. Hagovska M., Svihra J. Evaluation of duloxetine and innovative pelvic floor muscle training in women with stress urinary incontinence (DULOXING) // Medicine. — 2020. — Vol. 99. — P. 1-6.
24. Haylen B.T., Ridder D., Freeman R.M. et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction // Neurourology and Urodynamics. — 2010. — Vol. 29. — P. 4-20.
25. Incontinence / Abrams P. et al. — 6th ed. — ICS — ICUD, 2017. — 2336 p.
26. Juneau A.D., Gomelsky A. Pharmaceutical options for stress urinary incontinence // Current Bladder Dysfunction Reports. — 2019. — Vol. 14. — P. 357-364.
27. Lin A. T.-L., Sun M.-J., Tai A.-L. et al. Duloxetine versus placebo for the treatment of women with stress predominant urinary incontinence in Taiwan: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // BMC Urology — 2008. — Vol. 8. — P. 2-9.
28. Li J., Yang L., Pu C. et al. The role of duloxetine in stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis // Int. Urol. Nephrol. — 2013. — Vol. 45. — P. 679-686.
29. Lukacz E.S., Santiago-Lastra Y., Albo M.E., Brubaker L. Urinary incontinence in women. A review // JAMA. — 2017. — Vol. 318. — P. 1592-1604.
30. Mariappan P., Alhasso A., Ballantyne Z. et al. Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) for treatment of stress urinary incontinence: a systematic review // Eur. Urol. — 2007. — Vol. 51. — P. 67-74.
31. Mariappan P., Alhasso A.A., Grant A., N'Dow J.M.D. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for stress urinary incontinence in adults // Cochrane Library, Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2010. — 3 p.
32. Maund E., Guski L.S., Gotzsche P.C. Considering benefits and harms of duloxetine for treatment of stress urinary incontinence: a meta-analysis of clinical study reports // CMAJ. — 2017. — Vol. 189. — P. 194-203.
33. Mihaylova B., Pitman R., Tincello A. et al. Cost-effectiveness of duloxetine: the stress urinary incontinence treatment (SUIT) study // International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). — 2010. — Vol. 13. — P. 565-572.
34. Millard R.J., Moore K., Rencken R. et al. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trials // BJU Int. — 2004. — Vol. 93. — P. 311-318.
35. Neff B., Guie A., Guralnick M.L. et al. Duloxetine for treatment of post-prostatectomy stress urinary incontinence // Can. Urol. Assoc. — 2013. — Vol. 7. — P. 260-262.
36. Nitti V.W. Duloxetine: a new pharmacologic therapy for stress urinary incontinence // Rev. Urol. — 2004. — Vol. 6 (suppl. 3). — P. 48-55.
37. Norton P.A., Zinner N.R., Yalcin I. et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2002. — Vol. 187. — P. 40-48.
38. Sweeney D.D., Chancellor M.B. Treatment of stress urinary incontinence with duloxetine hydrochloride // Reviews in Urology. — 2005. — Vol. 7. — P. 81-86.
39. Textbook of female urology and urogynaecology / Cardozo L., Staskin D. — 3rd ed. — Informa Healthcare. — 2010. — 1384 p.
40. Urogynecology and reconstructive pelvic surgery / Walters M.D., Karam M.M. — 4th ed. — Philadelphia: Mosby Elsevier, 2015. — 686 p.
41. Weinstein D., Cohen J.S., Liu S. et al. Duloxetine in the treatment of women with stress urinary incontinence: results from DESIRE (Duloxetine Efficacy and Safety for Incontinence in Racial and Ethnic population // Current Medical Research and Opinion. — 2006. — Vol. 22. — P. 2121-2129.
42. Van Kerrebroeck P., Abrams P., Lange R. et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of European and Canadian women with stress urinary incontinence // BJOG. — 2004. — Vol. 111 — P. 249-257.
43. Van Leeuwen J.H.S., Lange R.R., Jonasson A.F. et al. Efficacy and safety of duloxetine in elderly women with stress urinary incontinence // Maturitas. — 2008. — Vol. 60. — P. 138-147.
44. Viktrup L., Yalcin I. Duloxetine treatment of stress urinary incontinence in women: effects of demographics, obesity, chronic lung disease, hypoestrogenism, diabetes mellitus, and depression on efficacy // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. — 2007. — Vol. 133. — P. 105-113.
45. Zinner N.R. Stress urinary incontinence in women: efficiency and safety of duloxetine // European Urology Supplements. — 2005. — Vol. 4, issue 1. — P. 29-37.
46. Steers W.D., Herschorn S., Kreder K.J. et al. Duloxetine compared with placebo for treatment women with symptoms of overactive bladder // BJU Int. — 2007. — Vol. 100. — P. 337-345.

«Медичні аспекти здоров'я жінки»
№3, 2021



Принципи вибору антибіотиків для лікування інфекцій сечовивідних шляхів

Інфекції сечовивідних шляхів є надзвичайно поширеною проблемою в усьому світі. Через широке застосування антибактеріальних препаратів для їх лікування збудники інфекцій стають резистентними до більшості лікарських засобів. Вирішенням цієї глобальної проблеми має бути застосування тих антибіотиків, до яких резистентність збудників є мінімальною. У статті представлено принципи вибору найбільш ефективних антибактеріальних засобів для лікування інфекцій сечовивідних шляхів.

Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів, антибіотикорезистентність, цефалоспорини, цефіксим, Сорцеф.

Сечовидільну систему можна розділити на верхні сечовивідні шляхи, які складаються з нирок (ниркова паренхіма та збиральна система) та сечоводів, та нижні, що включають у себе сечовий міхур, уретру та передміхурову залозу у чоловіків. Збудники інфекцій можуть колонізувати епітелій як верхніх, так і нижніх сечовивідних шляхів, не викликаючи при цьому запалення – такий стан має назву безсимптомної бактеріурії. Інфекціями сечовивідних шляхів (ІСШ) вважається поєднання бактеріальної інвазії та розвитку запального процесу (Kaplan D., 2020). Основними факторами ризику ІСШ є порушення уродинаміки, безсимптомна бактеріурія, розлади обміну речовин, імуносупресія, хронічний алкоголізм, вагітність та атонія кишечника (Єрмоленко В.М., 2012) [2].

Золотим стандартом діагностики ІСШ є виявлення та ідентифікація збудника за наявності клінічних симптомів за допомогою посіву сечі (Franz M., 1999). За більшість ІСШ відповідає обмежена кількість серотипів *Escherichia coli*. Ці збудники мають підвищену схильність до адгезії, колонізації, інвазії тканин та підвищену стійкість до бактерицидної активності господаря (Kaplan D., 2020) [2]. Кишкова паличка стала ключовим гравцем у пандемії стійкості до антибіотиків завдяки легкості її передачі та здатності мікроорганізму колонізувати кишечник, що дозволяє *E. coli* знаходитись у тісній взаємодії з безліччю різних бактерій та передавати їм гени стійкості до антибактеріальних препаратів (Galindo-Méndez M., 2020).

Головні принципи емпіричної антибіотикотерапії ІСШ

Емпіричний вибір препарату для лікування пацієнтів із ІСШ традиційно базується на двох основних положеннях:

- структура збудників, які викликають амбулаторні ІСШ, є досить прогнозованою: 65-90% випадків інфекцій викликає *E. coli*, 5-10% – *Staphylococcus saprophyticus* та 5-10% – інші збудники;
- друге положення передбачає необхідність враховувати поточну резистентність цих збудників, насамперед *E. coli*.

Упродовж останніх десятиліть у світі відзначено кілька тенденцій у динаміці антибіотикорезистентності уропатогенної кишкової палички, які змушують переглядати вимоги до антибіотиків для терапії ІСШ (Будник Т.В., 2015). Так, наприклад, було відзначено зростання стійкості кишкової палички до фторхінолонів: у межах Європи стійкість кишкової палички до цiproфлоксацину з 2006 по 2008 рік та за 2014-2016 роки зросла у Великобританії з 0,5 до 15,3%, у Німеччині – з 8,7 до 15,1%, в Іспанії – з 22,9 до 30,8% (Stapleton A.E., 2020). У Київському регіоні відзначається висока резистентність *E. coli* та *Enterococcus spp.* до фторхінолонів II-III покоління (46-55% та 55-77% відповідно), що унеможливує їх застосування для лікування неускладнених ІСШ (Колесник М.О., 2016). Також відзначається циркуляція великої кількості помірно стійких штамів до нітроксоліну і похідних нітрофурану, тому використання цих засобів не завжди виправдано (Войда Ю.В., 2014). Загалом, дослідження показують, що стійкість до одного або декількох антибіотиків виявляється більше ніж у 14% ізолятів *E. coli* (Rasheed M.U., 2014).

Цефалоспорини III покоління у лікуванні ІСШ

Враховуючи зростаючу резистентність до фторхінолонів, обмежене застосування цих препаратів у дітей, вагітних і пацієнтів похилого віку при досить низькій стійкості *E. coli* до цефалоспоринів III покоління (до 8%) в Україні, виправданим є застосування для лікування ІСШ саме препаратів цієї групи (Колесник М.О., 2016) [3].

Сорцеф (цефіксим) – цефалоспорин III покоління – завдяки своєму механізму дії активний проти дуже широкого спектра бактерій, таких як кишкова паличка, золотистий стафілокок, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, сальмонела, шигела та *Neisseria gonorrhoeae* (рисунок).

Порівняно з іншими пероральними цефалоспоринами Сорцеф має підвищену активність щодо ентеробактерій, особливо збудників ІСШ, включаючи

штами, що продукують β -лактамазу, та штами, стійкі до амоксициліну, цефаклору та цефподоксиму. До того ж він має кращий порівняно з цими препаратами профіль переносимості [4].

Деякі автори рекомендують цефіксим як антибіотик першої лінії при ІСШ (Dreshaj S., 2011), оскільки він виявляє найбільшу активність проти кишкової палички, яка є найбільш часто виділеною бактерією, що спричиняє неускладнені гострі ІСШ. До того ж цефіксим ефективний проти стійких до цiproфлоксацину або продукуючих лактамази розширеного спектра (ЛРС) штамів уропатогенів. Встановлено, що цефіксим інгібує близько 85,7% ізолятів *E. coli*, що не продукують ЛРС, натомість як цiproфлоксацин інгібує 80,2% цих ізолятів. Також Цефіксим інгібує близько 80-90% резистентних до цiproфлоксацину ізолятів і є активним проти близько 20% ізолятів, що продукують ЛРС [5]. У дослідженні М. Chaudhary (2015) ефективність цефіксиму в лікуванні ІСШ становила 93,85%,

і до того ж препарат добре переносився пацієнтами [1].

Цефіксим добре проникає в органи й тканини, а у сечі створює концентрації, що в багато разів перевищують мінімальні інгібуючі концентрації для більшості збудників ІСШ. Режим прийому препарату 1 раз на добу забезпечує високу прихильність пацієнтів до лікування.

Враховуючи високу чутливість основних уропатогенів до Сорцефу та сприятливий профіль його переносимості, цей препарат можна рекомендувати як оптимальний антибактеріальний засіб для терапії ІСШ.

Література

1. Chaudhary M. Efficacy of cefixime in the treatment of urinary tract infection. World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences 4(04):987-994, January 2015.
2. Kaplan D. American Urological Association. Medical Student Curriculum: Adult UTI, 2020.
3. 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) // Український журнал нефрології та діалізу, № 1, (49) 2016. УДК: 616.61/63-022.7-085-035.015.
4. Stranieri G. Cefixime for the prophylaxis of urinary tract infections in children with malformative uropathies: an open study. European Review for Medical and Pharmaceutical Sciences, 2003; 7: 57-64.
5. Manthale D., Kadganchi C.D. Cefixime and ofloxacin in the era of antibiotic resistance review of its use in UTI. International journal of scientific research. Microbiology. Volume-6, Issue-1, January 2017, ISSN № 2277 – 8179.

Підготувала Анастасія Романова



Рис. Механізм дії цефіксиму (Saurabh et al., 2018)

Профілактика інфекційних ускладнень при проведенні біопсії передміхурової залози та інших урологічних втручаннях

Оновлені рекомендації Європейської асоціації урології (EAU) 2021

У 2021 році експерти EAU оновили рекомендації стосовно вибору методики й профілактики ускладнень при проведенні біопсії передміхурової залози (ПЗ). Дані нового метааналізу показали суттєве зменшення інфекційних ускладнень при біопсії ПЗ трансперинеальним доступом порівняно із трансректальним. Відповідно до результатів 7 рандомізованих клінічних досліджень за участю 1786 чоловіків, найбільш ефективною профілактикою інфекційних ускладнень при цьому втручанні є попередня обробка прямої кишки розчином повідон-йоду (рівень доказовості 1a).
Ключові слова: біопсія передміхурової залози, урологічні інфекції, повідон-йод, антибіотикопрофілактика.

Загальні принципи

Застосування заходів асептики

Існує комплекс заходів, призначених для зниження ризику післяопераційної ранової інфекції (ПРІ), більшість із яких давно застосовують під час рутинного хірургічного втручання. Зведені дані про ефективність цих заходів, доведену у рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), представлені у систематичних оглядах, які проводить Кокранівська група з питань ран (<http://wounds.cochrane.org/news/reviews>).

Хірурги-урологи та заклади, у яких вони працюють, мають перевіряти асептичність навколишнього середовища і підтримувати її, у такий спосіб знижуючи ризик розмноження патогенів в організмі пацієнта (мікробіому) або інфікування його ззовні (нозокоміальної/внутрішньолікарняної інфекції). Для цього слід забезпечити правильне миття та стерилізацію інструментів, часте та ретельне прибирання операційних та післяопераційних палат і належну дезінфекцію кожного забрудненого осередку. Хірургічна бригада має належно готуватися до оперативного втручання: проводити ефективне миття рук (Tanner et al., 2016), одягати спеціальний захисний одяг та підтримувати асептику. За потреби цих заходів продовжують дотримуватись у післяопераційних і загальних палатах.

Пацієнтам рекомендовано приймати перед операцією душ, при цьому не доведено ефективність від використання хлоргексидинового мила (Webster et al., 2015). Отримано дані низької достовірності про те, що будь-яку епіляцію краще виконувати шляхом зрізання волосся, а не гоління, і проводити її безпосередньо перед здійсненням хірургічного надрізу (Tanner et al., 2011). Не слід виконувати механічне очищення кишок: за даними оглядів встановлено, що воно більше шкідливе, ніж корисне (Arnold et al., 2015; Guenaga et al., 2011). Деякі малодостовірні дані свідчать, що використання препаратів для обробки шкіри, які містять спирт або хлоргексидин, ефективніше запобігають ПРІ, ніж йодовмісні розчини (Dumville et al., 2015). У відповідному дослідженні не встановлено, що клейкі поліетиленові стрічки для операційного поля знижують ризик ПРІ (Webster et al., 2015).

Виявлення бактеріурії перед урологічними втручаннями

Дослідження на наявність бактеріурії, які проводять перед діагностичними та терапевтичними процедурами, спрямовані на зниження ризику інфекційних ускладнень шляхом усунення виявленої перед операцією бактеріурії та оптимізації антимікробної профілактики під час процедури. За даними систематичного огляду 18 досліджень, було виявлено, що для діагностики бактеріурії у дорослих пацієнтів перед урологічними втручаннями не прийнятний жоден із сучасних методів, крім посіву сечі (Bonkat et al., 2017).

Вибір препарату для перипроцедурної антибіотикопрофілактики

Урологи повинні бути поінформованими стосовно типу та різновиду місцевої патогенної мікрофлори, характерної для кожного виду процедур, профілі її чутливості до антибіотиків та вірулентності, щоб розробити місцеві письмові настанови. Відповідні вказівки слід укладати на підставі систематичного огляду літератури, і вони мають містити п'ять методик, визначених ECDC [ECDC, 2013]. Оптиміальний препарат для профілактики не має збігатися із препаратом, рекомендованим для лікування інфекції. Якщо рівень інфікування шкірної рани низький

або рана не інфікована, для захисту від можливих уропатогенів слід застосовувати аміноглікозид (гентаміцин), за умови показника швидкості клубочкової фільтрації >20 мл/хв; альтернативою є цефалоспорины 2-го покоління. Слід також ознайомитися з останніми результатами посівів сечі пацієнта, зокрема для виявлення мультирезистентних мікроорганізмів, визначити, чи є у нього медикаментозна алергія, чи була в анамнезі діарея, викликана *C. difficile*, чи приймав він останнім часом антибіотики, чи мав симптомну інфекцію та який у нього сироватковий рівень креатиніну. Комісія експертів вирішила не рекомендувати конкретних препаратів для певних процедур у зв'язку зі значними відмінностями в поширеності та сприйнятливості збудників у Європі й в усьому світі та неоднаковою наявністю антибіотиків.

Конкретні процедури та проблема отриманих даних

Під час огляду літератури, проведеного з 1980 року по лютий 2017 року, до якого ввійшли РКД, систематичні огляди та метааналізи, досліджено користь та шкоду від застосування антибіотикопрофілактики перед певними урологічними процедурами. На підставі отриманих даних комісія експертів визначила рівень доказовості та силу рекомендацій щодо проведення антибіотикопрофілактики при уродинамічних дослідженнях, цистоскопії, видаленні каменів (екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії [ЕУХЛ], уретероскопії та черезшкірної нефролітомії [ЧШНЛ]), біопсії простати, трансуретральній резекції (ТУР) ПЗ та ТУР сечового міхура (табл. 1 А, В).

Біопсія передміхурової залози

На підставі результатів 7 рандомізованих досліджень за участю 1330 пацієнтів було доведено, що інфекційні ускладнення виникали значно частіше при проведенні біопсії ПЗ трансректальним доступом порівняно із трансперинеальним (RR 1,81; 95% CI 1,09-3,00) (Pradere B. et al., 2020). Крім того, у популяційному дослідженні вчених із Великобританії (n=73 630) доведено, що частота повторних випадків розвитку сепсису була меншою при проведенні біопсії ПЗ трансперинеальним доступом порівняно із трансректальним: 1,0% проти 1,4% відповідно (Beggs B. et al., 2020). Таким чином, наявні докази свідчать про необхідність відмови від трансректального доступу на користь трансперинеального. На сьогодні не опубліковано результатів жодного рандомізованого клінічного дослідження, у якому б оцінювали різні схеми антибіотикопрофілактики для трансперинеальної біопсії ПЗ.

У метааналізі 8 РКД, у яких взяли участь 1786 чоловіків, доведено, що попередня обробка прямої кишки розчином повідон-йоду одночасно із антимікробною профілактикою супроводжувалася значним зниженням частоти інфекційних ускладнень (RR 0,55; 95% CI 0,41-0,72) (Pradere B. et al., 2020). За даними одиночного сліпого РКД не встановлено ефективності від дезінфекції шкіри промежини (Taher et al., 2015), але виявлено, що препарат повідон-йоду краще застосовувати перед біопсією, ніж після неї (Yu et al., 2014).

У метааналізі 4 РКД, до яких був залучений 671 чоловік, оцінювали ефективність промивання прямої кишки дезінфекційними розчинами перед трансректальною біопсією. При цьому не зареєстровано істотної користі у вигляді зниження показника інфекційних ускладнень (RR 0,96; 95% CI 0,64-1,54) (Pradere et al., 2020).

За даними метааналізу 26 РКД за участю 3857 пацієнтів не доведено, що при перипростатичному введенні місцевого анестетика виникає більше інфекційних ускладнень, ніж

за відсутності цього втручання (RR 1,07; 95% CI 0,77-1,48) (Pradere B. et al., 2020). У метааналізі 9 РКД із залученням 2230 пацієнтів виявлено, що частота інфекційних ускладнень при розширеній рамковій біопсії зіставна з аналогічним показником при стандартній рамковій біопсії (RR 0,80; 95% CI 0,53-1,22) (Pradere B. et al., 2020). За результатами додаткових метааналізів, не виявлено різниці за частотою інфекційних ускладнень у групах, де використовували різний тип голки (одно- чи багаторазову), зріз голки (коаксіальний чи некоаксіальний), розмір голки (великий чи малий) та кількість ін'єкцій для перипростатичної блокади нервів (стандартну чи збільшену) (Pradere B. et al., 2020).

За даними метааналізу 11 досліджень за участю 1753 пацієнтів, які перенесли трансректальну біопсію ПЗ, серед осіб, які отримували антимікробну профілактику, виявлено суттєве зниження частоти інфекцій, ніж у групі плацебо/контролю (RR 0,56; 95% CI 0,40-0,77) (Pilatz et al., 2020).

Для антибіотикопрофілактики під час цієї процедури зазвичай використовують фторхінолони; однак надмірне та неправильне використання цих антибіотиків призвело до підвищеної резистентності до цієї групи препаратів. Крім того, Європейська комісія запровадила жорсткі нормативні умови щодо використання фторхінолонів, тому сьогодні ці препарати не показані для перипростатичної антибіотикопрофілактики, зокрема перед біопсією ПЗ (European Medicines Agency, 2019).

За даними систематичного огляду та метааналізу методів антибіотикопрофілактики, які застосовують для запобігання інфекційним ускладненням після біопсії ПЗ, встановлено, що у країнах, де дозволена антибіотикопрофілактика фторхінолонами, її проводять у формі мінімум одного повноденного застосування (табл. 2). У разі стійкості до фторхінолонів рекомендують цільову або посилену профілактику (комбінацію двох або більше антибіотиків різних класів) (Pilatz et al., 2020). У країнах, де тимчасово заборонена профілактика фторхінолонами, можна застосовувати цефалоспорины або аміноглікози.

У метааналізі 3 РКД встановлено, що фосфоміцину триметамолу ефективніший, ніж фторхінолони (RR 0,49; 95% CI 0,27-0,87) (Pilatz et al., 2020), але водночас у нерандомізованих його випробуваннях зареєстровано інфекційні ускладнення. Тому, перш ніж призначати цей препарат рутинно, перед усіма процедурами, слід критично оцінити можливі наслідки (Caignan et al., 2019). Ще одним варіантом профілактики є посилена терапія нефторхінолоновими антибіотиками, хоча на сьогодні не відомо жодної стандартної їх комбінації. Зрештою, можна застосовувати цільову профілактику на підставі даних посіву ректальних мазків/калу, враховуючи, що для нефторхінолонових препаратів відсутні дані РКД.

На рисунку наведено алгоритм біопсії ПЗ для зниження ризику інфекційних ускладнень.

Довідка від редакції

На вітчизняному ринку повідон-йод представлений високоякісними препаратами – Бетайод-Здоров'я розчин на шкірний 50, 100 і 1000 мл, а також Бетайод-Здоров'я у вигляді мазі 20 мг у тубі. Дані препарати широко застосовуються для ефективної профілактики та лікування інфекцій при проведенні хірургічних процедур, у тому числі біопсії передміхурової залози та інших урологічних втручань. Група компаній «Здоров'я» – один із визнаних лідерів українського фармацевтичного ринку. Його місія – забезпечення населення якісними, доступними та ефективними лікарськими препаратами. Нині до цієї групи компаній входять ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», ТОВ «ХФП «Здоров'я Народу», ТОВ «Фармекс Груп». Варто відзначити високу якість продуктів бренду «Здоров'я», яку гарантує дотримання суворих вимог GMP. На сьогодні групою компаній «Здоров'я» на фармацевтичний ринок України виведено близько 700 найменувань лікарських засобів, серед яких 101 препарат входить до переліку життєво необхідних і 15 є оригінальними брендами.

Таблиця 1А. Рівні доказовості щодо перипроцедурної антибіотикопрофілактики	
Зведені дані	Рівень доказовості
У пацієнтів після цистометрії зареєстровано клінічні ІСШ у чотирьох із 11 РКД; при цьому не встановлено ефективності антибіотикопрофілактики порівняно із плацебо.	1b
За даними метааналізу п’яти досліджень середньої достовірності, у пацієнтів, що підлягали цистоскопії, встановлено ефективність антибіотикопрофілактики для зниження частоти симптомних ІСШ. Однак цієї переваги не виявлено при метааналізі двох обраних досліджень із низьким ризиком похибки.	1a
За даними двох метааналізів, не доведено ефективності антибіотикопрофілактики після ЕУХЛ, зокрема зниження частоти післяпроцедурної лихоманки та бактеріурії або доведеної інфекції у пацієнтів без бактеріурії.	1a
За даними двох метааналізів не виявлено, що антибіотикопрофілактика перед уретероскопією знижує показники клінічних ІСШ; однак рівень бактеріурії був нижчим.	1a
У метааналізі п’яти РКД отримано дані середньої достовірності про те, що застосування антибіотикопрофілактики супроводжується статистично значущим зниженням ризику ІСШ після ЧШНЛ.	1a
Автори двох РКД дійшли висновку, що однократне застосування відповідного препарату є достатнім для запобігання клінічній інфекції після ЧШНЛ.	1b
За даними систематичного огляду 39 РКД, антибіотикопрофілактика знижує рівень інфекційних ускладнень у чоловіків, які перенесли ТУР ПЗ.	1b
За даними систематичного огляду двох РКД, у пацієнтів, які підлягали ТУР сечового міхура, не виявлено користі від антибіотикопрофілактики.	1b
У метааналізі семи досліджень за участю 1330 пацієнтів доведено суттєве зниження кількості інфекційних ускладнень у пацієнтів, яким проводили трансперинеальну біопсію, порівняно з особами, яким виконували трансректальну біопсію.	1a
У метааналізі восьми РКД, у яких взяли участь 1786 чоловіків, встановлено, що використання ректального повідон-йоду перед трансректальною біопсією одночасно з антимікробною профілактикою супроводжувалося значним зниженням рівня інфекційних ускладнень.	1a
У метааналізі 11 досліджень за участю 1753 пацієнтів встановлено, що у групі, яка отримувала антимікробну профілактику, кількість інфекцій після трансректальної біопсії була значно меншою, ніж серед осіб, яким було призначено плацебо/контроль.	1a
Примітка: ІСШ – інфекції сечовивідних шляхів.	

Таблиця 1В. Ступінь рекомендацій щодо перипроцедурної антибіотикопрофілактики	
Рекомендації	Доказова сила рекомендацій
Антибіотикопрофілактику не застосовують, щоб знизити частоту симптомної сечової інфекції, після таких процедур: • уродинамічне дослідження; • цистоскопія; • ЕУХЛ.	Сильна
Антибіотикопрофілактику застосовують, щоб знизити частоту симптомної сечової інфекції після уретероскопії.	Слабка
Одноразову антибіотикопрофілактику застосовують, щоб знизити частоту клінічної ІСШ після черезшкірної нефролітомії.	Сильна
Антибіотикопрофілактику застосовують для зниження ризику інфекційних ускладнень у чоловіків, які підлягають трансуретральній резекції ПЗ.	Сильна
Антибіотикопрофілактику застосовують для зниження ризику інфекційних ускладнень у пацієнтів із групи високого ризику, які підлягають трансуретральній резекції ПЗ.	Слабка
Біопсію ПЗ виконують через трансперинеальний доступ у зв’язку з нижчим ризиком інфекційних ускладнень.	Сильна
Під час трансперинеальної біопсії застосовують рутинну хірургічну дезінфекцію промежини.	Сильна
Перед трансректальною біопсією ПЗ у чоловіків слизову прямої кишки обробляють розчином повідон-йоду.	Сильна
Під час біопсії ПЗ не застосовують фторхінолони, відповідно до остаточного рішення Європейської комісії ЕМЕА/Н/А-31/1452.	Сильна
У якості антибіотикопрофілактики під час трансректальної біопсії застосовують цільову профілактику на підставі результатів посіву ректального мазка/калу або посилену профілактику (два або більше антибіотиків різних класів), або альтернативні антибіотики (наприклад, фосфоміцину трометамол, цефалоспорин, аміноглікозид).	Слабка

Як зазначено раніше, комісія експертів вирішила не рекомендувати конкретних препаратів для антибіотикопрофілактики при проведенні певних урологічних втручань. Перелічені нижче препарати є лише можливими варіантами. Лікарям-урологам слід підбирати конкретний антимікробний засіб на підставі знань про поширеність місцевих збудників для кожного типу процедур, їх профілі чутливості до антибіотиків та вірулентності.

Таблиця 2. Рекомендовані схеми антимікробної профілактики перед урологічними втручаннями		
Процедура	Чи рекомендована профілактика	Антимікробний препарат
Уродинамічне дослідження	Ні	Немає даних
Цистоскопія	Ні	
ЕУХЛ	Ні	
Уретероскопія	Так	Триметоприм Триметоприм/сульфаметоксазол Цефалоспорин 2-го або 3-го покоління Амінопеніцилін + інгібітор β-лактамази
Черезшкірна нефролітомія	Так (одноразово)	
Трансуретральна резекція ПЗ	Так	
Трансуретральна резекція сечового міхура	Так, у пацієнтів із групи високого ризику виникнення післяопераційного сепсису	
Трансректальна біопсія ПЗ	Так	1. Цільова профілактика — на підставі результатів посіву ректального мазка або калу. 2. Посилена профілактика — два і більше антибіотиків різних класів*. 3. Альтернативні антибіотики: • фосфоміцину трометамол (наприклад, 3 г до і 3 г через 24-48 год після біопсії); • цефалоспорин (наприклад, цефтріаксон у дозі 1 г в/м; цефіксим у дозі 400 мг п/о протягом 3 днів починаючи за 24 год до біопсії); • аміноглікозиди (наприклад, гентаміцин у дозі 3 мг/кг в/в; амікацин у дозі 15 мг/кг в/м)
* Слід зазначити, що варіант 2 суперечить програмам належного застосування антибіотиків. Примітка: в/м — внутрішньом’язово; в/в — внутрішньовенно; п/о — перорально.		

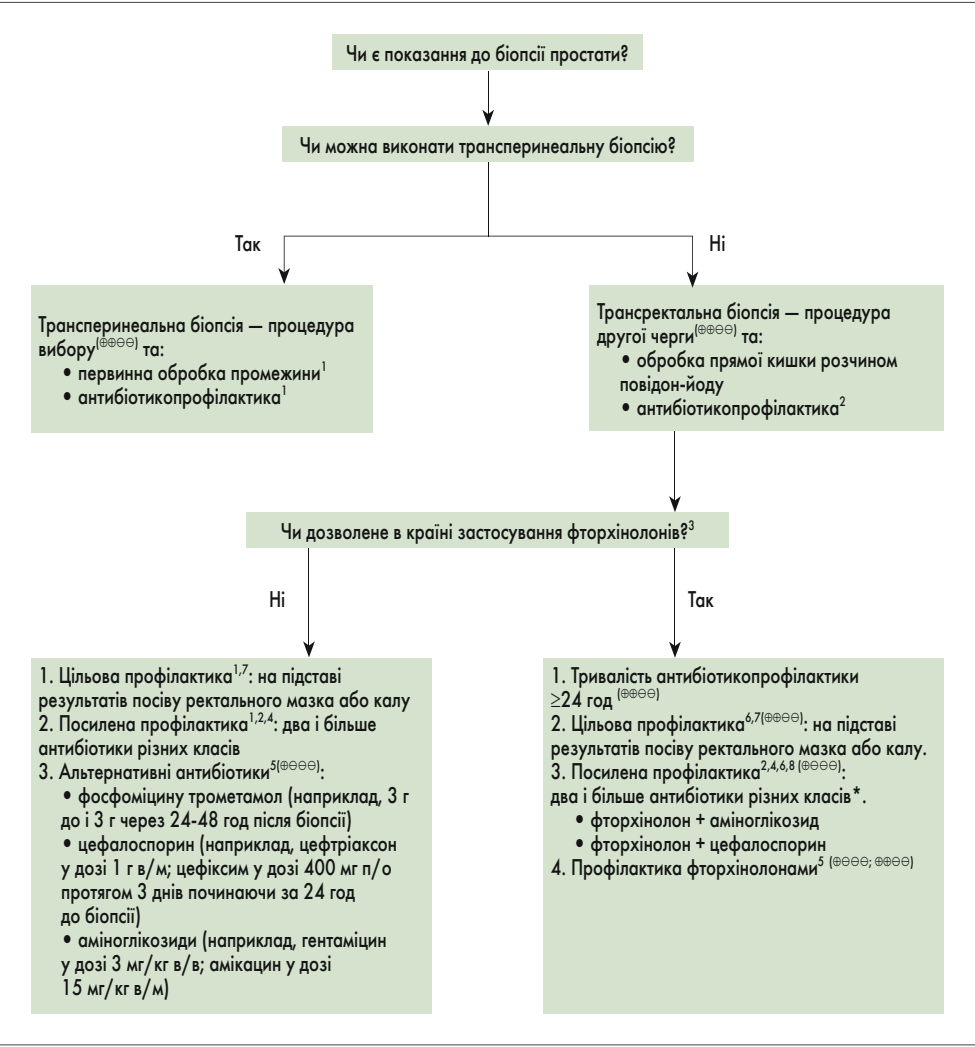
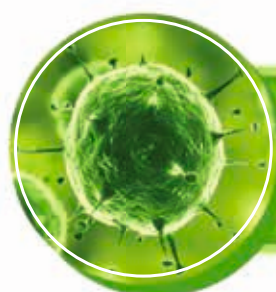


Рис. Алгоритм проведення біопсії ПЗ для зниження ризику інфекційних ускладнень*

Примітки: 1 – РКД не проводились, але втручання обґрунтоване; 2 – слід зібрати дані про місцеву протимікробну стійкість; 3 – заборонено Європейською комісією через побічні ефекти; 4 – суперечить принципам належного застосування антимікробних препаратів; 5 – фосфоміцину трометамол (3 РКД), цефалоспорини (2 РКД), аміноглікозиди (2 РКД); 6 – за даними лише одного РКД, у якому порівнювали цільову та посилену профілактику; 7 – первинно запроваджена як схема альтернативної антибіотикопрофілактики у разі стійкості до фторхінолонів; 8 – різні схеми: фторхінолон + аміноглікозид (3 РКД); і фторхінолон + цефалоспорин (1 РКД); 9 – значно поступається цільовій та посиленій профілактиці. Ступені доказовості за даними робочої групи, що розробила шкалу GRADE (Шкала ступенів рекомендацій, оцінювань, прогнозування і оцінок): висока достовірність – {[6][9]} висока впевненість у тому, що реальний ефект відповідатиме прогнозованому; середня достовірність – {[6][9]} помірна впевненість у прогнозі ефекту; реальний ефект, імовірніше за все, буде близьким до прогнозованого, але існує ймовірність суттєво іншого ефекту; низька достовірність – {[6][9]} ефект важко передбачити, реальний ефект може суттєво відрізнятися від прогнозованого; дуже низька достовірність – {[6][9]} ефект дуже важко передбачити, реальний ефект, імовірно, буде суттєво відрізнятися від прогнозованого.
* Рисунок взято зі статті Pilatz et al. з дозволу видавництва Elsevier.

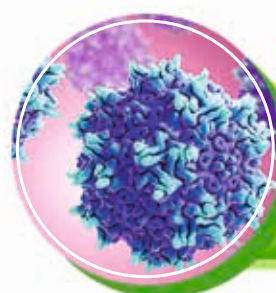
БЕТАЙОД-Здоров'я



Гриби та пріони



Бактерії



Віруси



Найпростіші



- розчин нашкірний, 100 мг/мл по 50 мл, 100 мл, 1000 мл
- мазь, 100 мг/г по 20 г

**Антисептичний та дезінфікуючий засіб
для зовнішнього застосування
на основі ПОВІДОН-ЙОДУ**