ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Видавничий дім Здоров'я України

№ 2 (3)
червень 2015 р.
12 000 примірників*

Урологія
Нефрологія
Андрологія

Доктор медицинских наук, профессор
Эдуард Стаховский

Онкоурология-2015: через тернии к звездам

Читайте на сторінці **22**

Кандидат медицинских наук
Андрей Сытенко

Инновации в урологии: устранение доброкачественной простатической обструкции посредством фотоселективной лазерной вапоризации

Читайте на сторінці **18**

Професор
Петр Серняк

Урология Донбасса: путь к Олимпу

Читайте на сторінці **28**

Доктор медицинских наук, профессор
Алексей Корж

Кардиоренальный синдром: от патофизиологии к лечению

Читайте на сторінці **10**

Кандидат медичних наук
Іван Миронюк

Урогенітальний мікоплазмоз, викликаний Mycoplasma genitalium: погляд на питання лікування в практиці лікаря

Читайте на сторінці **14**

Мистецтво ефективних антибіотиків

Левофлоксацин — 500 мг
Орнідазол — 1000 мг

- Найширший спектр дії
- 1 введення на добу
- Універсальний для лікування і профілактики
- Ефективний при мікст-інфекції в якості монотерапії
- Вирішує «проблему вибору» при емпіричному призначенні АБ терапії

ЮРІЯ-ФАРМ

Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Наклад із 15.08.2014 р. і 3000 електронних адрес (дата держреєстрації від 02.01.2012 р.).

Виходить 3 рази на рік

СеллСепт®

мофетила микофенолат

- снижает частоту поздних кризов отторжения трансплантата почки[1]
- повышает выживаемость больных после трансплантации почки[2]
- улучшает профиль кардиоваскулярных рисков у пациентов с трансплантированной почкой[3]

СЕЛЛСЕПТ® (CELLCEPT®) Діюча речовина: mycophenolic acid; 1 капсула містить мофетилу мікофенолату 250 мг; **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакодинаміка.** Мофетилу мікофенолат – це 2-морфоліноетиловий ефір мікофенолової кислоти (МФК). 2-морфоліноетиловий ефір мікофенолової кислоти **–** потужний селективний неконкурентний оборотний інгібітор інозинмонофосфатдегідрогенази (ІМФДГ), що пригнічує синтез гуанозинових нуклеотидів de novo без включення в ДНК. 2-морфоліноетиловий ефір мікофенолової кислоти здійснює більш виражену цитостатичну дію на лімфоцити, ніж на інші клітини, оскільки проліферація Т- і В-лімфоцитів дуже залежить від синтезу пуринів de novo, в той час як клітини інших типів можуть переходити на обхідні шляхи метаболізму. **Показання.** Профілактика гострого відторгнення органа у хворих після алогенної трансплантації нирки, серця, печінки у складі комбінованої терапії з циклоспорином і кортикостероїдами. **Протипоказання.** Гіперчутливість до мофетилу мікофенолату, мікофенолової кислоти та інших компонентів препарату. Годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** *Профілактика відторгнення нирки Дорослі.* Прийом препарату необхідно починати протягом 72 годин після проведення трансплантації. Хворим із нирковими трансплантатами рекомендується прийом по 1 г двічі на добу (добова доза 2 г). *Діти віком від 2 до 18 років.* Рекомендована доза становить 600 мг/м^2 перорально двічі на добу (до максимальної добової дози 2 г). Селлсепт®, капсули, слід призначати лише пацієнтам з площею поверхні тіла не менше 1,25 м^2. Пацієнтам з площею поверхні тіла від 1,25 до 1,5 м^2 Селлсепт®, капсули, можна призначати у дозі 750 мг двічі на добу (добова доза – 1,5 г). Пацієнтам з площею поверхні тіла більше 1,5 м^2 Селлсепт®, капсули, можливо призначати у дозі 1 г двічі на добу (добова доза – 2 г). ***Профілактика відторгнення серця*** *Дорослі*. Прийом препарату необхідно починати протягом 5 днів після проведення трансплантації. Хворим із нирковими трансплантатами рекомендується прийом по 1,5 г двічі на добу (добова доза – 3 г). Діти. Даних з безпеки та ефективності препарату Селлсепт® для дітей після трансплантації серця немає. ***Профілактика відторгнення печінки*** *Дорослі*. Після трансплантації печінки першу дозу Селлсепту® слід приймати якомога швидше. Рекомендований режим дозування – по 1,5 г 2 рази на добу (добова доза – 3 г). *Діти*. Даних з безпеки та ефективності препарату Селлсепт® для дітей після трансплантації печінки немає. **Побічні реакції.** Основними побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням Селлсепту® в комбінації з циклоспорином і кортикостероїдами, є діарея, лейкопенія, сепсис і блювання; існують також дані про підвищення частоти опортуністичних інфекцій. У пацієнтів, які отримують комбіновану імуносупресивну терапію, у тому числі Селлсепт®, підвищений ризик виникнення лімфом та інших злоякісних новоутворень, зокрема шкіри. Сепсис, кандидоз шлунково-кишкового тракту, інфекції сечових шляхів, інфекція, спричинена вірусом простого герпесу, інфекція, спричинена вірусом оперізувального герпесу, рак шкіри, доброякісне новоутворення шкіри, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія (в тому числі гіпохромна анемія), екхімози, білірубінемія, підвищення рівня креатиніну, гіперволемія, гіпонатріємія, збільшення маси тіла, підвищення азоту сечовини крові, порушення загоєння ран, гіпопротеїнемія, збудження, сплутаність свідомості, депресія, тривога, порушення мислення, безсоння, психомоторне збудження, судоми, підвищений гіпертонус скелетної мускулатури, тремор, сонливість, міастенічний синдром, запаморочення, головний біль, парестезії, порушення смаку, емоційна лабільність, галюцинації, нейропатія, делірій, сухість у роті, психоз, аритмія, брадикардія, серцева недостатність, перикардіальний випіт, артеріальна гіпотензія, у тому числі ортостатична, артеріальна гіпертензія, вазодилатація, тромбоз, легенева гіпертензія, втрата свідомості, вазоспазм, підвищення венозного тиску, артеріальний тромбоз, посилення кашлю, фарингіт, пневмонія, бронхіт; бронхіальна астма, риніт, синусит; ателектаз, свербіж, підвищена пітливість, блювання, абдомінальний біль, діарея, нудота, диспепсія, анорексія, дуже поширені – холангіт; поширені – гепатит, жовтяниця (в тому числі холестатична), гіпербілірубінемія, судоми в ногах, біль у м'язах, м'язова слабкість, гематурія, некроз ниркових канальців, інфекції сечовивідних шляхів, олігурія, амбліопія, цукровий діабет, захворювання паращитовидних залоз, синдром Кушинга, гіпотиреоз. Грижі, перитоніт, асцит; поширені – набряк, гарячка, озноб, болі (у тому числі абдомінальні болі, болі в спині, болі в грудній клітці), нездужання, астенія, кісти (у тому числі лімфоцеле і гідроцеле), набряки обличчя, грипоподібний синдром, кровотечі, болі в ділянці таза, целюліт, біль у шиї, блідість шкірних покривів, абсцес. Підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, зниження маси тіла. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в захищеному від світла та вологи місці при температурі не вище 30 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Литература: 1. Meier-Kriesche HU et al. Long-Term Use of Mycophenolate Mofetil is Associated With a Reduction in the Incidence and Risk of Late Rejection. Am J Transplan 2003;37; 6B-73 2. Meier-Kriesche HU et al. Effect of Mycophenolate Mofetil on Long-Term Outcomes in African American Renal Trasplant Recipients. J Am Soc Nephrol 2000; 11; 2366-2370. 3. Schrama YCentral conversions to mycophenolat mofetil in conjunction with stepwise withdrawal of cydosporine in stable renal transplant recipients. Transplantation 2000; Feb. 15 69:376-383

UA.CEL.15.002

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.
ООО «РОШ УКРАИНА» г. Киев , ул. П.Сагайдачного, 33 Тел.: +380 44 354 30 40 Факс: +380 44 354 30 41 www. roche.ua

А.С. Никоненко, член-корреспондент Национальной академии наук Украины, д.м.н., профессор, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины», г. Киев

Общие принципы современной иммуносупрессивной терапии

Трансплантация органов во всем мире стала ведущим методом лечения многих хронических заболеваний. Ежегодно в мире выполняются десятки тысяч трансплантаций различных органов. Максимальная продолжительность жизни после трансплантации составляет более 25 лет. После трансплантации органов больной полностью реабилитирован, что подтверждается не только восстановлением его профессиональной деятельности, но и участием лиц с пересаженными органами в Олимпийских играх. Ежегодно в этих спортивных мероприятиях участвуют десятки тысяч пациентов, получивших донорские органы.

А.С. Никоненко

Современную трансплантологию можно рассматривать одновременно как индикатор уровня состояния здравоохранения в конкретной стране и как показатель цивилизованности общества. С учетом того, что трансплантология не только одна из самых высокотехнологических, но и дорогостоящих областей, к тому же несущая в себе сложные этические, социальные и другие объективные проблемы, для ее успешного развития необходимо соблюдение ряда условий. В первую очередь необходимы эффективно действующее законодательно-правовое поле, адекватное государственное финансирование и полное понимание общества. Такая ситуация наблюдается сегодня во многих развитых странах, в которых трансплантация стала стандартным клиническим методом лечения многих заболеваний. Многие факты о трансплантации свидетельствуют о высокой эффективности и полноценной реабилитации реципиентов (рис. 1).

В развитых странах трансплантация органов является стандартом лечения многих заболеваний почек, сердца, печени, легких, кишечника.

За последние 10 лет произошли значительные изменения в использовании иммуносупрессивных средств. В частности, наряду с применением циклоспорина начал более широко использоваться такролимус, азатиоприн стал постепенно вытесняться из практики мофетила микофенолатом (ММФ). Все чаще в протоколы иммуносупрессии включают индукционную терапию даклизумабом или базиликсимабом, антитимоцитарным глобулином. Основное направление в развитии современных протоколов иммуносупрессии – увеличение долгосрочной выживаемости трансплантатов.

Иммуносупрессивная терапия является обязательным разделом клинической трансплантологии, с которой связывают прогресс данного раздела медицины. Трансплантация органа в пределах одного биологического вида стимулирует иммунный ответ, который инициируется распознаванием антигена Т-лимфоцитами, конечным результатом этого процесса является отторжение органа. Длительное функционирование трансплантата возможно только в условиях пожизненной иммуносупрессивной терапии.

Наиболее востребована и экономически оправдана трансплантация почки. До внедрения в клиническую практику методов заместительной терапии (диализа и трансплантации) почечная недостаточность приводила к смерти больных в 100% случаев. Начиная с первой успешной трансплантации почки в 1954 г., накоплен значительный опыт, касающийся усовершенствования хирургической техники, консервации органов, совершенствования и оптимизации протоколов иммуносупрессии, а также послеоперационного ведения пациентов. Трансплантация почки является методом выбора в лечении терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). Риск смерти для пациентов с почечным трансплантатом в 2 раза меньше, чем риск смерти для больных на диализе.

Однако даже после успешной трансплантации органа не исключается риск отторжения трансплантата в различные сроки после операции. С этой целью разработаны протоколы иммуносупрессивной терапии. При проведении иммуносупрессии основное внимание должно быть обращено на своевременную диагностику реакции отторжения, профилактику и коррекцию побочных эффектов. Следует помнить, что передозировка иммуносупрессивных препаратов может привести к инфекционным осложнениям, повышает риск развития злокачественных опухолей, а циклоспорин обладает выраженной нефротоксичностью.

На сегодняшний день отсутствует идеальный и тем более стандартный режим иммуносупрессии после трансплантации почки. Это подтверждается использованием множества комбинаций уже известных и новых иммунодепрессантов в различных трансплантационных центрах. Однако нужно стремиться к соблюдению протокола, основанного на результатах крупных клинических исследований и существующих рекомендациях. В то же время всегда существует возможность отклониться от протокола и выбрать нестандартный подход в лечении для минимизации нежелательных побочных реакций у конкретного пациента. Использование индивидуального подхода у отдельных категорий реципиентов должно основываться на общепринятых международных рекомендациях и собственном опыте трансплантационного центра.

Все реципиенты различаются по риску развития отторжения или потери трансплантата, с учетом этого дозировки иммуносупрессивных препаратов должны быть индивидуальными. Дети и подростки, реципиенты после одномоментной трансплантации почки и поджелудочной железы или имеющие высокий уровень предсуществующих антител (как и перенесшие неудачные трансплантации в прошлом) нуждаются в более интенсивной иммуносупрессии, а реципиенты трансплантатов от хорошо совместимых трупных доноров или от живых родственных доноров – в существенно менее агрессивной иммуносупрессии.

Основной целью иммуносупрессии является профилактика острого отторжения. Последнее закономерно возникает в течение первого года, а эпизод отторжения считается состоявшимся при его морфологическом подтверждении. Степень тяжести острого отторжения оценивают по модифицированным Banff-критериям. Субклиническое отторжение, выявляемое при протокольных биопсиях, достигает 9% к 6 мес после трансплантации.

Одним из объективных показателей адекватности иммуносупрессии служит концентрация ингибиторов кальциневрина (ИКН) в крови. Низкая концентрация сопровождается увеличением частоты острого отторжения, высокая – неизбежно ведет к развитию нефротоксичности, является частой причиной дисфункции почечного трансплантата в поздние сроки, имеет четкие морфологические признаки (рис. 5).

В связи с тем, что иммунологический ответ выражен максимально в течение ближайшего посттрансплантационного периода и затем обычно ослабевает, весь период после пересадки любого органа может быть разделен на этапы иммуносупрессии, каждому этапу соответствует особый набор иммуносупрессоров (табл. 1). Примеры схем иммуносупрессии представлены в таблице 2.

Индукционная терапия (до и во время трансплантации) предназначена для уменьшения или модуляции ответа Т-клеток во время презентации антигена. Для индукционной терапии применяют:

- Биологические агенты – антитела к рецепторам интерлейкина-2 (ИЛ-2) – даклизумаб или базиликсимаб, которые связывают CD25 антиген на поверхности активированных Т-лимфоцитов и тем самым ингибируют активацию лимфоцитов, что является решающей фазой клеточной иммунной реакции отторжения трансплантата.
- Индукция истощающими антителами (антитимоцитарный глобулин) абсолютно показана пациентам с высоким иммунологическим риском или больным, у которых вероятна отсроченная функция трансплантата (доноры с расширенными критериями, субоптимальные доноры), но следует учитывать, что по сравнению с даклизумабом или базиликсимабом при использовании антитимоцитарного

Продолжение на стр. 4.

Таблица 1. Этапы иммуносупрессии

Начальный (индукционная терапия)	1. За 2 часа до трансплантации 2. Перед реперфузией	1. Биологические агенты – антитела к рецепторам ИЛ-2, Т-лейкоцитоэлиминирующая терапия. 2. Такролимус или циклоспорин. 3. Кортикостероиды
Начальный (базисная терапия)	Первые 3 мес после трансплантации	ИКН (циклоспорин А, такролимус), антипролиферативные препараты (препараты микофенольной кислоты, азатиоприн); кортикостероиды; ингибиторы пролиферативного сигнала (сиролимус и эверолимус)
Длительная поддерживающая терапия	Ранняя и поздняя	Минимальные дозы иммуносупрессивных препаратов

Рис. 1. Факты о трансплантации

А.С. Никоненко, член-корреспондент Национальной академии наук Украины, д.м.н., профессор,
ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины», г. Киев

Общие принципы современной иммуносупрессивной терапии

Продолжение. Начало на стр. 3.

глобулина риск инфекций и злокачественных новообразований выше.

К факторам высокого иммунологического риска относятся:

- несовместимость по HLA-DR;
- молодой возраст реципиента;
- наличие донорспецифических антител;
- отсроченная функция трансплантата;
- время холодовой ишемии >24 ч.

Начальная базисная терапия охватывает первые 3 мес после трансплантации, для которых характерны неустойчивая функция трансплантата и высокая вероятность кризов отторжения. Задачей иммуносупрессии на этом этапе является предупреждение и лечение острого отторжения. В то же время тактика иммуносупрессивной терапии должна предусматривать снижение риска побочных осложнений, в первую очередь инфекционных.

Выбор протокола начальной иммуносупрессивной терапии основывается на оценке иммунологического статуса реципиента и особенностей почечного трансплантата. Терапевтические стратегии начальной иммуносупрессии включают комбинацию иммуносупрессивных лекарственных препаратов нескольких групп: ИКН, антипролиферативного агента, кортикостероидов.

Начинать прием ИКН (такролимуса или циклоспорина А) необходимо до или во время трансплантации. В начальный период желательно быстро достигнуть необходимой концентрации иммуносупрессивных препаратов в крови реципиента. Чем раньше удастся достигнуть терапевтического уровня ИКН в крови, тем более эффективным будет предотвращение острого отторжения. Предпочтительнее использовать такролимус как первоочередной ИКН. По сравнению с циклоспорином такролимус в большей степени снижает риск острого отторжения и увеличивает продолжительность функционирования трансплантата.

Кортикостероиды традиционно считаются основными препаратами поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Однако побочные эффекты кортикостероидов заставили начать поиски вариантов поддерживающей иммуносупрессивной терапии, которые исключают либо минимизируют их использование.

Минимизация дозы кортикостероидов или их полная отмена рекомендуются только при следующих условиях: проведении полноценной индукции антитимоцитарным глобулином, низком иммунологическом риске, хорошей функции трансплантата, использовании в качестве базисного иммунодепрессанта такролимуса и отсутствии ранних эпизодов отторжения в течение первых 3 мес после трансплантации.

Одним из важных шагов в иммуносупрессивной терапии является внедрение в практику клинической трансплантологии ММФ – морфолино-этилового эфира микофеноловой кислоты (МФК), являющегося ферментативным продуктом гриба Penicillium. МФК была открыта в 1960-х гг. и изучалась изначально как антибактериальный, антинеопластический и антипсориатический препарат, позднее ее стали применять в трансплантологии в качестве иммуносупрессанта.

ММФ селективно обратимо ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу (ИМФДГ) – главный фермент в синтезе нуклеотидов, содержащих пуриновое основание гуанин, тем самым блокируя пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, продукцию антител и генерацию цитотоксических Т-клеток. Таким образом, ММФ оказывает влияние на клеточный и гуморальный иммунитет. Клетки других типов, например нейтрофилы, могут синтезировать пурины альтернативным путем, поэтому их пролиферацию ММФ нарушает в меньшей степени, что определяет высокую селективность действия и меньшую цитотоксичность ММФ.

После перорального приема ММФ полностью адсорбируется из желудочно-кишечного тракта и далее метаболизируется при первом прохождении через печень с образованием своего активного метаболита МФК. Результаты многих исследований показали высокую эффективность ММФ в комбинации с циклоспорином или такролимусом и кортикостероидами для профилактики острого отторжения.

Таблица 2. Примеры схем иммуносупрессии

Препарат	Срок введения	Дозы и режимы введения
Протокол начальной иммуносупрессии с циклоспорином и индукцией базиликсимабом		
Базиликсимаб (индукция)	До разреза кожи или с началом операции, затем на 4-е сутки	Внутривенно, 20 мг в течение 30 мин
Метилпреднизолон	Интраоперационно перед реперфузией	Внутривенно, 10 мг/кг или 500-1000 мг для взрослых
	0-й день после операции	Внутривенно, 125-250 мг
Метилпреднизолон (преднизолон)	1-14-й день	Внутрь, 24 (30) мг
	15-21-й день	Внутрь, 20 (25) мг
	22-42-й день	Внутрь, 16 (20) мг
	43-56-й день	Внутрь, 12 (15) мг
	57-84-й день	Внутрь, 8 (10) мг
	Поддерживающая суточная доза	Внутрь, 4 (5) мг
Циклоспорин	1-й день	Внутрь, 6-10 мг/кг в 2 приема (в зависимости от начальной функции)
	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы по целевой концентрации
ММФ	1-й день	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки
	Поддерживающая доза	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки (коррекция дозы по переносимости)
Протокол начальной иммуносупрессии с такролимусом и индукцией базиликсимабом		
Базиликсимаб (индукция)	До разреза кожи или с началом операции, затем на 4-е сутки	Внутривенно, 20 мг в течение 30 мин
Метилпреднизолон	Интраоперационно перед реперфузией	Внутривенно, 10 мг/кг или 500-1000 мг для взрослых
	0-й день после операции	Внутривенно, 125-250 мг
Метилпреднизолон (преднизолон)	1-14-й день	Внутрь, 16 (20) мг
	15-42-й день	Внутрь, 12 (15) мг
	43-84-й день	Внутрь, 8 (10) мг
	Поддерживающая суточная доза	Внутрь, 4 (5) мг, возможна отмена
Такролимус	1-й день	Внутрь, 6-10 мг/кг в 2 приема (в зависимости от начальной функции)
	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы по целевой концентрации
	1-й день	Внутрь, 0,1-0,2 мг/кг в 2 приема (в зависимости от начальной функции)
	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы в зависимости от срока после трансплантации
ММФ	1-14-й день	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки
	С 15-го дня	Внутрь, 500 (360) мг 2 раза в сутки

Поддерживающая иммуносупрессия

Поддерживающая иммуносупрессия должна обеспечивать максимальную продолжительность жизни реципиента с функционирующим трансплантатом, что определяется адекватностью подавления иммунного ответа, с одной стороны, и минимизацией риска побочных эффектов иммунодепрессантов – с другой.

Поддерживающая иммуносупрессия может быть разделена на два периода. Первый (до 1 года) – период ранней поддерживающей терапии, когда постепенно планово снижаются дозы иммунодепрессантов. Второй, продолжающийся на протяжении всего срока функционирования пересаженной почки, период поддерживающей иммуносупрессии, когда уровень иммуносупрессии относительно стабилен и достаточен для предупреждения отторжения при минимизации риска осложнений.

Практически во всех современных протоколах иммуносупрессивной терапии используются микофенолаты. По сравнению с азатиоприном микофенолаты уменьшают риск острых отторжений и увеличивают выживание трансплантата в отдаленные сроки. Имеется две формы оригинальных препаратов МФК: мофетила микофенолат и микофенолат натрия с кишечнорастворимым покрытием, оба препарата обеспечивают адекватный уровень иммуносупрессии и обладают сходной частотой побочных эффектов.

Так, в исследовании G. Ciancio и соавт. не обнаружено различий в частоте развития первого эпизода острого отторжения трансплантата, а также в уровне выживаемости пациентов и выживаемости трансплантата в первые 4 года после трансплантации, в зависимости от формы МФК. Кроме того, не обнаружено различий в частоте гастроинтестинальных побочных эффектов в течение 4 лет после трансплантации.

Гастроинтестинальные побочные эффекты при использовании ММФ и микофенолата натрия с кишечнорастворимым покрытием связаны как с системным, так и с локальным действием МФК и ее метаболитов. Гистологические изменения при МФК-колите сходны для обоих препаратов. В клинических рекомендациях многих стран, а также в объединенных международных и Европейских рекомендациях по трансплантации почек указания на предпочтительность применения какого-либо из препаратов МФК отсутствуют. Факторы риска развития диареи у реципиентов почечного трансплантата включают женский пол, диабет, длительный период заместительной почечной терапии методом гемодиализа, генетическую предрасположенность, скрытую целиакию.

Индивидуальный подбор иммуносупрессивных препаратов, исходя из профиля рисков конкретного

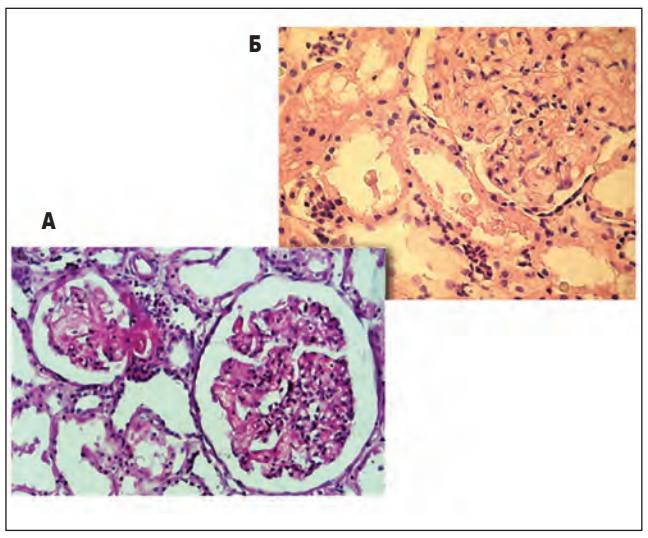


Рис. 2. Сверхострая реакция отторжения
Фибриновый тромб в приносящей артерии (А) и некроз клубочка (Б).

пациента (риск острого отторжения, побочных эффектов), считается стандартной практикой. Отмена или замена отдельных препаратов является стандартным решением, если преимущества (уменьшение симптомов), могут перевесить вред (острое отторжение). Случаи посттрансплантационного диабета могут быть вызваны или усугубляться приемом кортикостероидов, такролимуса и в меньшей степени – циклоспорина. У пациентов с нарушениями толерантности к глюкозе или в случае посттрансплантационного диабета целесообразно уменьшение дозы или отмена приема стероидов. Если этого недостаточно, следует рассмотреть вариант перехода от такролимуса к микроэмульсии циклоспорина А.

Дислипидемия может быть вызвана кортикостероидами, циклоспорином. В связи с этим контроль дислипидемии обязателен, так же как и прием статинов. Артериальная гипертензия может быть вызвана кортикостероидами, циклоспорином и в меньшей степени – такролимусом. Для пациентов с артериальной гипертензией, несмотря на достаточную антигипертензивную терапию, целесообразно сокращение или отмена стероидов или ИКН. Миелосупрессия может возникать при приеме ММФ, азатиоприна, при этом снижение дозы ММФ или азатиоприна является первоочередной из предлагаемых мер в случае возникновения анемии или лейкопении. Ни один из применяемых режимов иммуносупрессии не исключает развития отторжения, вероятность которого наиболее высока в первые 3 мес после трансплантации.

Основной причиной потери аллотрансплантата в отдаленные сроки после трансплантации является прогрессирующая хроническая дисфункция трансплантата (ХДТ). Хроническая нефропатия трансплантата/интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (Chronic allograft nephropathy/Interstitial fibrosis and tubular atrophy – CAN/IF) клинически проявляются нарастающей протеинурией, снижением функции трансплантата с исходом в терминальную стадию ХПН. Для своевременной диагностики и верификации причин дисфункции почечного трансплантата необходим морфологический мониторинг, так как только специальные морфологические методики дают полноценную информацию о состоянии аллотрансплантата (рис. 2-5). Оценка степени повреждения трансплантата основана на Banff-классификации-2005.

Биопсия трансплантата почек выполняется по конкретным клиническим показаниям или как часть программы наблюдения (протокольная биопсия, предусмотренная через заранее определенные промежутки времени после трансплантации, независимо от функции почек). Ряд исследований показали, что протокольная биопсия может обнаруживать клинически неочевидное (субклиническое) острое отторжение, токсичность ИКН, хроническое повреждение трансплантата (рис. 2-5).

Лечение острого отторжения трансплантата

Острое отторжение – результат иммунного ответа реципиента на антигены донора. Данное состояние следует заподозрить при резком повышении уровня креатинина (на 20-25% от исходного уровня) в сочетании со снижением мочеотделения, уплотнением и болезненностью трансплантата, а также лихорадкой.

Представленные клинические симптомы обладают низкой чувствительностью и специфичностью и были характерны для ранее использовавшихся схем иммуносупрессии. По этой причине на первом этапе должны быть исключены другие причины дисфункции почечного трансплантата (сосудистые, урологические), а для подтверждения острого отторжения обязательно выполнение биопсии. Следует отметить, что в идеале биопсия всегда должна предшествовать лечению, поскольку это позволяет избежать гипердиагностики острого отторжения.

Лечение первого эпизода отторжения

Первый эпизод острого отторжения в большинстве случаев носит характер острого клеточного отторжения, чувствительного к глюкокортикоидам. Большинство протоколов предлагают в качестве терапии первой линии лечения острого отторжения пульс-терапию глюкокортикоидами.

Пульс-терапия глюкокортикоидами внутривенно позволяет в большинстве случаев купировать криз отторжения. Для этого используется метилпреднизолон в дозе 500-1000 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30-60 мин (3 дня). Поддерживающая доза глюкокортикоидов может быть сохранена на прежнем уровне после завершения пульс-терапии. Эффективность пульс-терапии оценивается на 2-3-и сутки лечения по динамике восстановления уровня креатинина. Считается, что на 5-е сутки после начала лечения показатель креатинина должен вернуться к исходному уровню или даже стать ниже зарегистрированного на момент начала эпизода острого отторжения. Одновременно с проводимой терапией необходимо убедиться, что концентрация ИКН находится в пределах терапевтического диапазона. Доза микофенолатов не должна быть ниже рекомендуемой. При развитии эпизода острого отторжения на фоне адекватной концентрации циклоспорина можно рассмотреть конверсию на такролимус.

Лечение повторного и стероидрезистентного отторжения

Повторная пульс-терапия глюкокортикоидами может быть эффективной в лечении острых отторжений, однако назначать более двух курсов пульс-терапии перед применением антител не следует. Повторный эпизод острого отторжения представляет собой, как правило, тяжелое стероидрезистентное острое клеточное отторжение, требующее назначения препаратов поликлональных антител.

Рекомендуется начинать лечение антителами сразу, если не получено немедленного ответа на пульс-терапию, другие протоколы предлагают ожидать в течение нескольких дней. Если функция трансплантата быстро ухудшается, несмотря на пульс-терапию, следует немедленно начинать лечение антитимоцитарным иммуноглобулином.

Дозы, в которых антитимоцитарный глобулин применяется в лечении отторжения, могут быть выше по сравнению с индукционными, а длительность лечения должна составлять не менее 5-7 дней. В течение курса необходим контроль гематологических показателей и профилактическое применение ганцикловира в течение 2-3 нед.

Лечение гуморального (антитело-опосредованного) отторжения

Термин «рефрактерное отторжение» применяется для определения отторжения, продолжающегося, несмотря на лечение глюкокортикоидами и антителами. Чаще всего оно имеет гуморальную природу. Повторные курсы лечения истощающими антителами позволяют сохранить функцию трансплантата у 40-50% реципиентов. Когда принимается решение о начале второго курса терапии антителами, следует взвешенно оценить тяжесть и потенциальную обратимость отторжения по данным биопсии, поскольку риски развития инфекционных осложнений существенно повышаются в результате массивной противокризовой терапии, особенно если два курса назначаются с небольшим интервалом.

Для лечения антитело-опосредованного острого отторжения также применяют следующие альтернативы (с применением кортикостероидов или без них):

- плазмаферез;
- внутривенное введение иммуноглобулинов;
- антитела против CD20 – В-лимфоцитов (ритуксимаб);
- лимфоциторазрушающие антитела.

Для пациентов, которые имеют эпизоды отторжения, необходимо добавлять микофенолат, если больной не получает его.

Лечение хронического повреждения трансплантата

Реципиенты почечного трансплантата с постепенно снижающейся функцией, связанной с интерстициальным фиброзом и атрофией канальцев, классифицируются как имеющие хроническое отторжение или хроническую нефропатию аллотрансплантата. Однако ХДТ может возникать в результате антиген-независимых причин, таких как сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, инфекции, токсичность ИКН и др.

Всем больным со снижением функции почки неясной этиологии для выявления потенциально обратимых причин целесообразно проводить биопсию почечного аллотрансплантата. В случае развития ХДТ и гистологических признаков токсичности ИКН необходимо сокращать, отменять или заменять указанные препараты. Безопасным вариантом терапии является замена ИКН на препараты МФК, особенно при лечении пациентов в течение первых 3 лет с момента трансплантации. При наличии протеинурии назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина II может способствовать замедлению темпов прогрессирования почечной недостаточности. К другим необходимым (поддерживающим) мероприятиям относятся коррекция артериального давления, липидемии, гликемии, анемии, ацидоза и лечение заболеваний костной системы.

Таким образом, хорошие длительные результаты после трансплантации почки можно получить только при рациональном использовании современных возможностей иммуносупрессивной терапии, комплексной медикаментозной терапии, своевременной диагностике причин дисфункции аллотрансплантата и патогенетически обоснованном лечении. Трансплантация почки является методом выбора для лечения терминальной стадии ХПН, поскольку ассоциируется с меньшими экономическими затратами, лучшими результатами лечения и более высоким качеством жизни пациентов в сравнении с проведением диализа.

Список литературы находится в редакции.

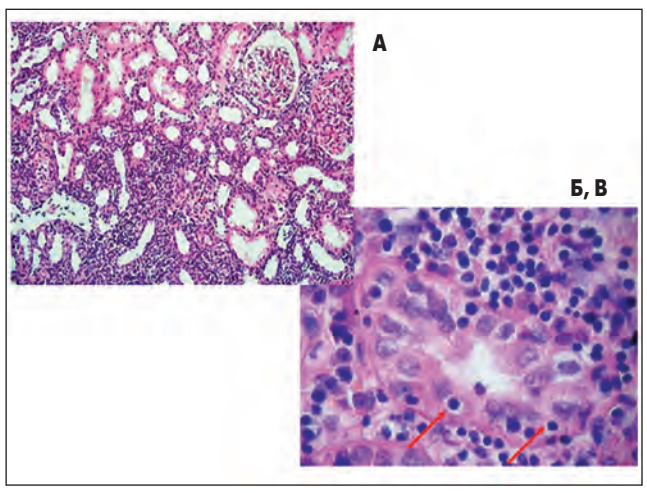


Рис. 3. Острое Т-клеточно-опосредованное отторжение

А. Интерстициальный тип.
Б. Лимфоцитарная инфильтрация стромы.
В. Тубулит.

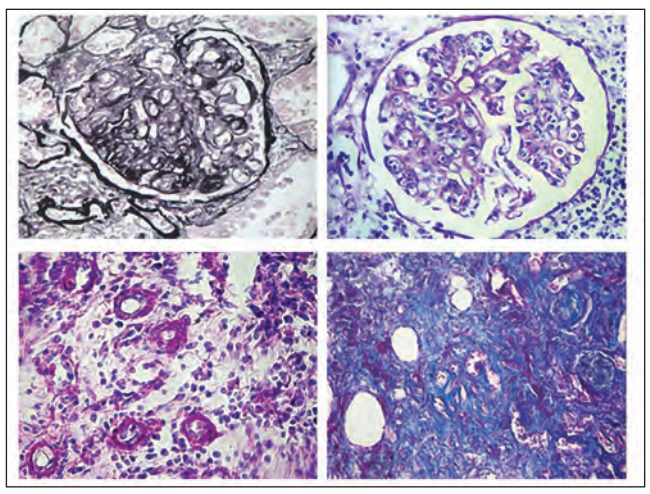


Рис. 4. Хроническое активное антитело-опосредованное отторжение. Хроническая трансплантационная гломерулопатия

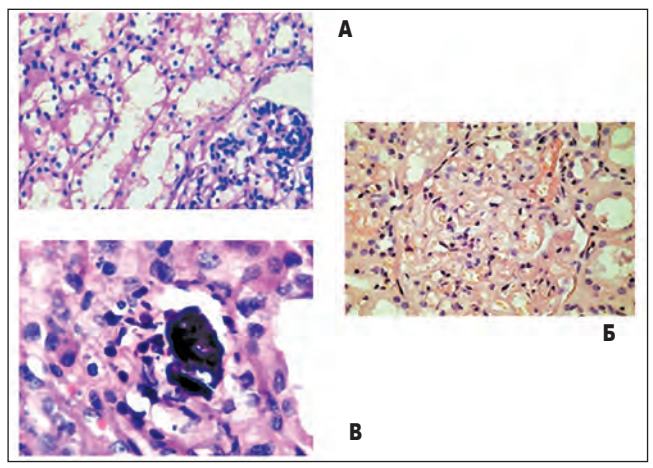


Рис. 5. Острая нефротоксичность циклоспорина А

А. Изометрическая вакуолизация.
Б. Тромботическая микроангиопатия.
В. Микрокальцификаты в канальцах.

Новый подход к удалению опухолевых тромбов нижней полой вены при почечно-клеточном раке

Оригинальный взгляд на технику контроля почечной артерии при выполнении венокавотромбэктомии в рамках VI Международной научно-практической конференции «Достижения и перспективы в онкоурологии, пластической и реконструктивной хирургии мочевыводящих путей» (23-25 апреля, г. Киев) представил доцент кафедры общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования Дмитрий Владимирович Щукин.

Д.В. Щукин

Существует несколько способов контроля почечной артерии при выполнении венокавотромбэктомии в связи с инвазией почечно-клеточного рака в просвет нижней полой вены: выделение, перевязка и пересечение артерии перед тромбэктомией, эмболизация артерии до операции и самый новый – перевязка и пересечение артерии после выполнения тромбэктомии. Большинство хирургов рассматривают пересечение почечной артерии как обязательный этап операции перед выполнением венокавотромбэктомии. Указанный маневр уменьшает выраженность кровотечения из паранефральных и капсулярных венозных коллатералей при выделении почки. Кроме того, ранняя перевязка почечной артерии может способствовать ретракции тромба. Основным недостатком перевязки артерии до тромбэктомии следует считать трудность выделения артерии, расположенной позади почечной вены. Заполненная опухолью почечная вена, как правило, имеет широкий диаметр, ее подвижность значительно ограничена, а множество мелких тонкостенных коллатералей легко кровоточат и создают серьезные препятствия на пути к артерии.

Следует учитывать, что ранний артериальный контроль не является безопасной техникой. Поиск артерии зачастую связан со смещением почечной вены, нижней полой вены или почки, что при наличии хрупкого или мягкого неопластического тромба может привести к его фрагментации и эмболии легочной артерии опухолевыми массами. Кроме того, кровотечение из коллатералей может стать основной причиной кровопотери при выполнении тромбэктомии. Поврежденные венозные коллатерали являются источниками навязчивого кровотечения, которое затрудняет дальнейший ход операции и может сопровождаться значительной кровопотерей.

В ряде случаев перевязка почечной артерии может оказаться очень сложным и драматичным этапом хирургического вмешательства, когда достичь артерии спереди не удается. В 2003 г. G. Ciancio, A. Vaidya, и M. Soloway описали хирургическую технику, которая заключается в мобилизации почки вместе с фасцией Герота с латеральной и задней стороны. При этом почка ротируется медиально, делая почечную артерию доступной для идентификации и перевязки.

В настоящее время активно обсуждается целесообразность проведения процедуры эмболизации почечной артерии. Тем не менее в некоторых исследованиях было продемонстрировано отсутствие позитивного влияния данной методики на уровень кровопотери и интраоперационной смертности (V.S. Subramanian, 2009; P.H. Lin, 2003). Артериальная эмболизация ассоциируется с риском серьезных специфических осложнений, включающих инфарктный синдром и фрагментацию тромба, а также существенно увеличивает расходы на лечение больного.

Ввиду противоречивости имеющихся данных нами было проведено исследование, цель которого заключалась в сравнении эффективности и безопасности новой методики контроля почечной артерии после тромбэктомии со стандартными хирургическими техниками. Методика выделения почечной артерии отличалась в зависимости от стороны поражения. При правосторонних опухолях вслед за отсечением почечной вены от нижней полой вены и эвакуации тромба вену вместе с тромбом смещали латерально по направлению к почке. Это позволяло легко выделить из переднего доступа, перевязать и пересечь правую почечную артерию. После этого выполняли ушивание кавотомического разреза, мобилизовали и удаляли почку вместе с паранефральной клетчаткой. Если новообразование локализовалось в левой почке, то в первую очередь проводилось ушивание кавотомического разреза. Левую почечную вену вместе с тромбом отделяли тупым и острым путем от аорты и корня брыжейки, затем смещали ее максимально латерально по направлению к почке. После этого выделяли переднюю стенку аорты и ее латеральную поверхность, почечную артерию перевязывали и пересекали. На завершающем этапе операции выполняли мобилизацию и удаление почки.

Выбор переднего подхода к левой почечной артерии после тромбэктомии основывался на ее топографо-анатомических особенностях: малой протяженности (3,5-4 см) отрезка левой почечной вены от перекреста с аортой до впадения в нижнюю полую вену, а также более проксимальной локализацией места впадения основных коллатералей левой почечной вены (коммуникантная поясничная, надпочечниковая и гонадная вены) по отношению к этому участку. При этом учитывался потенциальный риск повреждения верхней брыжеечной артерии, сопутствующий использованию переднего подхода к левой почечной артерии.

В исследовании участвовали 132 пациента с почечно-клеточным раком, распространившимся в просвет основной почечной вены (63 случая) или нижней полой вены (69 случаев). Все больные были прооперированы в Харьковском областном центре урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала в период с 2002 по 2014 г., без использования аппарата искусственного кровообращения. У 61 пациента (46,2%) опухоль имела левостороннюю и у 71 (53,8%) – правостороннюю локализацию. Чаще всего опухолевые тромбы располагались в подпеченочном (37,7%), каворенальном (27,5%) и позадипеченочном (23,2%) отделах нижней полой вены и несколько реже в ее супрадиафрагмальном сегменте и правом предсердии (11,6%). Во всех случаях была проведена оценка возможности контроля почечной артерии до этапа тромбэктомии. Если данный маневр, по мнению хирурга, являлся рискованным, перевязку артерии осуществляли непосредственно после удаления опухолевого тромба.

Пациенты были разделены на две группы: в первой перевязку почечной артерии проводили до выполнения тромбэктомии (n=79), во второй – после (n=53). Кроме того, в первой группе было выделено несколько подгрупп испытуемых в зависимости от того, какой подход к почечной артерии использовал хирург: передний (подгруппа 1a), задний после мобилизации почки (1b) или подход через интераортокавальный промежуток (1c). В свою очередь, во второй группе была выделена подгруппа 2a (передний подход к почечной артерии) и 2b (задний подход после мобилизации почки).

В перечень оцениваемых параметров были включены техническая сложность операции (определялась по шкале субъективной оценки сложности вмешательства), величина кровопотери на этапе контроля почечной артерии, общая кровопотеря при операции, кровотечение из вены, заполненной тромбом, и интраоперационная летальность. Согласно результатам анализа исследования установлено, что технические трудности чаще встречались в первой группе (30,4 против 15,1%), особенно в подгруппах 1a и 1c (47,4 и 46,7% соответственно). Технические проблемы с контролем почечной артерии не зависели от уровня расположения тромба в нижней полой вене, а их частота была практически одинаковой как при правосторонних, так и левосторонних опухолях (27,9 и 21,1% наблюдений соответственно). При этом во второй группе наибольшие сложности возникали при новообразованиях левой почки.

Кроме того, сравнительный анализ частоты клинически значимых кровотечений при выделении почечной артерии продемонстрировал преимущества хирургической техники, использовавшейся во второй группе (9,4 против 22,8% в первой группе), несмотря на то что средние объемы кровопотери в обеих когортах были сходными (первая группа – 383,3 мл, вторая – 440,0 мл). Что касается кровотечения из почечной вены, заполненной тромбом, то в 28 случаях (52,8%) отмечалось полное отсутствие поступления крови из пересеченного сосуда, умеренное кровотечение имело место у 22 (41,5%) пациентов, а активный кровоток был сохранен всего в 3 (5,7%) случаях. Такое кровотечение легко контролировалось перевязкой или прошиванием вены вместе с тромбом после ее отсечения от нижней полой вены.

В то же время показатель общей кровопотери в ходе операции был более высоким во второй группе (1389,9 мл против 960,5 мл в первой группе). Однако следует учитывать, что в эту группу входило гораздо больше пациентов с «высокими» опухолевыми тромбами. Общий объем кровопотери в зависимости от распространения интралюминальной опухоли также был более значительным у больных второй группы (при наличии тромбов, проникающих в нижнюю полую вену). При изучении пациентов с тромбами только почечной вены эти различия не были статистически значимыми (первая группа – 775 мл, вторая – 753 мл).

Установлено, что общий уровень интраоперационной смертности был значительно выше во второй группе (5 случаев против 2), при этом летальность вследствие фрагментации тромба и эмболии легочной артерии опухолевыми массами отмечена только у пациентов первой группы (2 наблюдения). Вероятно, что большая частота интраоперационной смертности во второй группе обусловлена тем, что в нее входило больше пациентов с позадипеченочными и супрадиафрагмальными опухолевыми тромбами (32,1%), чем в первую группу (10,1%).

На наш взгляд, безусловным преимуществом обладала методика переднего доступа к почечной артерии после выполнения тромбэктомии: она более проста в исполнении и не требует мобилизации или ротации почки. Благодаря удобству и быстроте выполнения этого подхода у больных не успевала развиться выраженная внутрипочечная венозная гипертензия, что позволило значительно уменьшить объем интраоперационной кровопотери.

Существенных различий в среднем уровне интраоперационной кровопотери в подгруппах 2a и 2b зарегистрировано не было (1990 мл против 1764 мл соответственно), несмотря на то, что, по предварительным расчетам, он должен был быть ниже в подгруппе 2a. Скорее всего, это связано с освоением технических особенностей данной методики, в частности при опухолях левой почки.

Наш опыт проведения подобных операций свидетельствует о технической простоте выполнения переднего доступа к почечной артерии после тромбэктомии при правосторонних новообразованиях. В то же время при опухолях левой почки использовать передний доступ гораздо сложнее из-за необходимости адекватной мобилизации и выведения левой почечной вены из-под корня брыжейки. Вена вместе с тромбом должна быть смещена латерально, чтобы освободить переднюю стенку аорты и левую почечную артерию. Однако на фоне выраженных склеротических изменений в жировой клетчатке или при наличии забрюшинной лимфаденопатии выполнить этот маневр весьма затруднительно.

Хирургическое лечение пациентов из подгруппы 2b, по сравнению с подгруппой 2a, гораздо чаще ассоциировалось с техническими сложностями и возникновением кровотечения при поиске артерии, что связано с необходимостью мобилизации почки и повреждением венозных коллатералей. Тем не менее данный способ контроля почечной артерии остается единственной альтернативой. Можно утверждать, что большие размеры тромбов в почечной вене, а также ретроградное распространение опухоли в притоки левой почечной вены являются противопоказаниями для использования переднего подхода.

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что при правосторонних опухолях в случаях доступной локализации артерии необходимо использовать передний доступ или подход к артерии через интераортокавальный промежуток до выполнения тромбэктомии. Если осуществление данных доступов затруднено или рискованно, целесообразно произвести тромбэктомию с последующим передним подходом к правой почечной артерии. При левосторонних новообразованиях наиболее предпочтительным методом контроля почечной артерии является передний доступ, осуществляемый после тромбэктомии. В случае выраженных склеротических изменений парааортальных тканей или лимфаденопатии необходимо прибегать к заднему доступу к артерии с мобилизацией и медиальной ротацией почки после тромбэктомии. Кроме того, в ходе исследования была доказана высокая эффективность и безопасность методики тромбэктомии без предварительной перевязки почечной артерии. Ее результаты зависели от уровня распространения внутривенозной опухоли и оказались намного лучше, чем при использовании стандартных подходов к почечной артерии в отношении технической выполнимости и частично – безопасности (из-за отсутствия эмболических осложнений). В целом можно утверждать, что в настоящее время универсального способа контроля почечной артерии при выполнении венокавотромбэктомии не существует. Для определения роли различных хирургических техник контроля почечной артерии после выполнения тромбэктомии требуются дальнейшие исследования, в частности посвященные сравнительному анализу их онкологических результатов.

Подготовил ***Антон Пройдак***

ЗМІСТ

УРОЛОГІЯ

Урогенітальний мікоплазмоз, викликаний Mycoplasma genitalium: погляд на питання лікування в практиці лікаря
І.С. Миронюк 14-15

Метафілактика уролітіазу шляхом поєднаного використання фіто- і бальнеопитної терапії
М.І. Ухаль, Р.В. Габчак 16-17

Инновации в урологии: устранение доброкачественной простатической обструкции посредством фотоселективной лазерной вапоризации
А.М. Сытенко 18

Урология Донбасса: путь к Олимпу
Интервью с профессором, основателем кафедры урологии и оперативной нефрологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Петром Степановичем Серняком 28-31

Инстилан – современный инструмент для лечения циститов 33

Разбор клинического случая мелкоклеточного рака простаты с кожными метастазами
K. Cecen, M.A. Karadag, A. Demir и др. 38-39

Европейское руководство по ведению хламидийной инфекции: лабораторные аспекты диагностики
О.В. Рыкова 41

АНДРОЛОГІЯ

Консервативная терапия заболеваний предстательной железы: спектр возможностей
В.И. Зайцев, И.И. Горпинченко, Ю.В. Витрук и др. 8

Гормональная терапия рака предстательной железы
П. Альтхаус 13

НЕФРОЛОГІЯ

Общие принципы современной иммуносупрессивной терапии
А.С. Никоненко 3-5

Новый подход к удалению опухолевых тромбов нижней полой вены при почечно-клеточном раке
Д.В. Щукин 6

Высокодозовый краткосрочный курс левофлоксацина при осложненных инфекциях мочевой системы и остром пиелонефрите
S.R. Strote, H.A. Klausner 21

Сравнение эффективности назначения антибиотиков внутрь и ступенчатой антибактериальной терапии в лечении острого пиелонефрита
Н. Боке, А. Сержан Алауи, Ж.-П. Же 26

Обзор рекомендаций KDIGO 2013 (Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) по лечению идиопатической мембранозной нефропатии 34-37

Всемирный конгресс нефрологов WCN 2015: данные исследований, инновации, перспективы
Д. Туту, G. Remuzzi, R.L. Mehta и др. 40-41

МІЖДИСЦИПЛІНАРНА ПРОБЛЕМА

Кардиоренальный синдром: от патофизиологии к лечению
А.Н. Корж 10-11

Онкоурология-2015: через тернии к звездам
Э.А. Стаховский, С.А. Возианов, Ю.В. Витрук и др. 22-25

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

на нашому сайті
www.health-ua.com
повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»: загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери

Архів з 2003 року

Консервативная терапия заболеваний предстательной железы: спектр возможностей

Диагностика и лечение заболеваний предстательной железы и ассоциированных с ними состояний – одна из наиболее актуальных проблем современной урологии, обсуждению которой было посвящено сразу несколько секционных заседаний на VI Международной научно-практической конференции «Достижения и перспективы в онкоурологии, пластической и реконструктивной хирургии мочевыводящих путей» (23-25 апреля, г. Киев).

Темой выступления **профессора кафедры хирургии и урологии Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы), доктора медицинских наук Валерия Ивановича Зайцева** стали современные подходы к диагностике и лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). По словам Валерия Зайцева, в последней редакции рекомендаций Европейской ассоциации урологов (ЕАУ, 2015) по лечению ДГПЖ и симптомов нижних мочевых путей (СНМП) можно выделить несколько ключевых нововведений: более пристальное внимание стало уделяться роли функционального состояния мочевого пузыря, диуреза, сопутствующих заболеваний и стиля жизни в патогенезе ДГПЖ/СНМП; наметилась тенденция к постепенному снижению значимости увеличения размеров предстательной железы в процессе их развития, а также расширению спектра медикаментозных препаратов и уменьшению частоты использования хирургических методов лечения.

Далее докладчик перешел к рассмотрению основных положений в области диагностики ДГПЖ/СНМП и, в частности, к современному пониманию клинической интерпретации такого показателя, как объем остаточной мочи (ООМ). На сегодняшний день наличие остаточной мочи (за исключением большого количества) не может быть использовано в качестве достоверного индикатора наличия обструкции (положительная степень прогнозирования – 63%) и не является показанием к проведению оперативного вмешательства. В свою очередь, в диагностике ДГПЖ/СНМП значительно расширилась роль простатического специфического антигена (ПСА), уровень которого в настоящее время может быть использован с целью прогнозирования размеров простаты, риска развития осложнений и рака предстательной железы (РПЖ), а также при необходимости смены тактики лечения пациентов с РПЖ. Кроме того, все шире внедряется методика ультразвукового исследования (УЗИ), в том числе трансректального УЗИ, которое практически полностью вытеснило пальцевое ректальное исследование из урологической практики.

Отдельное внимание Валерий Зайцев уделил вопросам лечения ДГПЖ/СНМП, отметив, что, по данным крупных исследований, в настоящее время в лечении до 23,8% пациентов с данной патологией применяется тактика наблюдения, большинство больных (73,5%) получают медикаментозную терапию, и всего 2,7% пациентов – хирургическое лечение. Среди лекарственных средств препаратами первой линии терапии остаются α_1-адреноблокаторы (тамсулозин, который представлен на рынке Украины в виде оригинального препарата Омник ОКАС, отличающегося не только новой формой выпуска, повышающей безопасность терапии, но и доступной стоимостью). Выступающий подчеркнул, что урология является одним из приоритетных направлений развития компании «Астеллас». Стремясь поддержать украинских пациентов, планируя вывод на рынок новых продуктов из урологического портфеля, компания на глобальном уровне приняла решение о снижении цены на препарат Омник®. Кроме того, учитывая сложную экономическую ситуацию в Украине, «Астеллас» в апреле инициировала процесс снижения цен на 14 из 20 брендовых препаратов, в число которых вошли столь известные в урологической практике средства, как Вильпрафен®, Юнидокс Солютаб®, Цефорал Солютаб. В контексте медикаментозной терапии ДГПЖ/СНМП докладчик также остановился на аспектах применения ингибиторов 5α-редуктазы, холинолитиков, десмопрессина, агонистов β_3-адренорецепторов и ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, среди которых только тадалафил разрешен к применению при СНМП (противопоказан при использовании органических нитратов и α_1-адреноблокаторов, за исключением тамсулозина). Завершая выступление, Валерий Зайцев затронул вопросы применения традиционных методик хирургического лечения ДГПЖ (открытая простатэктомия, трансуретральная резекция простаты) и осветил альтернативные направления в этой области, активно изучающиеся в настоящее время (интрапростатические инъекции ботулотоксина, миниинвазивная простатэктомия, уретральный лифтинг простаты).

Директор Украинского института сексологии и андрологии, заведующий отделом сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», главный внештатный специалист по специальности «Сексопатология» Министерства здравоохранения Украины, доктор медицинских наук, профессор Игорь Иванович Горпинченко привлек внимание слушателей к проблеме консервативного лечения больных с СНМП. Прежде всего, докладчик перечислил симптомы, характерные для СНМП, и указал на то, что в основе этих нарушений могут лежать самые разнообразные причины: ДГПЖ, неврологические, кардиоваскулярные, эндокринные расстройства, гиперактивность детрузора, инфекционные заболевания, онкопатология, мочекаменная болезнь и др. Также Игорь Горпинченко указал на то, что, по данным C.C. Sexton (2009), почти у 49% мужчин с СНМП определяются одновременно как симптомы опорожнения, так и симптомы наполнения. Профессор отметил, что эпидемиология, этиология и патогенез СНМП во многом схожи с таковыми при другом распространенном в урологической практике патологическом состоянии – эректильной дисфункции. Зачастую в патогенезе этих нарушений принимают участие одни и те же факторы (возрастное снижение уровня свободного тестостерона, увеличение уровня эстрогенов, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, частичный андрогенный дефицит, усиление симпатического тонуса, дисбаланс системы апоптоза, повышение активности ароматазы, Rho-киназы, снижение регуляции рецепторов эндотелина В, воспаление в простате, эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром, полиморфизм гена G894T эндотелиальной синтетазы оксида азота и др.). В свою очередь, алгоритм обследования мужчин с СНМП в возрасте старше 40 лет предусматривает сбор анамнеза и проведение физикального обследования больного, оценку качества жизни пациента при помощи специальных опросников, проведение общего анализа мочи и общего анализа крови с определением уровня ПСА, УЗИ, урофлоуметрии, а также ряда дополнительных методов исследования.

В рамках консервативной терапии ДГПЖ/СНМП используются препараты разных фармакологических групп, среди которых наибольшую популярность получили α_1-адреноблокаторы, и в частности тамсулозин, эффективно купирующий симптомы заболевания и обладающий высоким профилем безопасности. Экспериментальные исследования показали, что тамсулозин в 100 раз более активен, чем другие представители этой группы препаратов (празозин, доксазозин, теразозин) в отношении расслабления гладкомышечной ткани кавернозных тел, поскольку воздействует на α_{1A}- и α_{1D}-адренорецепторы, играющие ключевую роль в регуляции сокращения гладкомышечных элементов в этой зоне. Несмотря на то что применение α_1-адреноблокаторов ассоциируется с риском развития ретроградной эякуляции, использование тамсулозина в отличие от плацебо улучшает половую функцию больных в периоде после лечения, что было убедительно доказано K. Hofner в 1999 г. Профессор отметил, что сходные выводы были сделаны и C. Shulman в 2001 г. – консервативная терапия, назначаемая пациентам в связи с ДГПЖ, ассоциируется с более низким риском развития сексуальных дисфункций в сравнении с хирургическими методами лечения. При этом ингибиторы 5α-редуктазы оказывают отрицательное действие на сексуальную функцию (либидо, объем эякулята, эрекцию), тогда как α_1-адреноблокаторы уменьшают выраженность сексуальной дисфункции при ее возникновении на фоне СНМП, несмотря на потенциальный риск формирования ретроградной эякуляции.

Далее профессор коснулся возможностей использования комбинированной терапии в лечении ДГПЖ/СНМП, а также современных препаратов для лечения гиперактивного мочевого пузыря, отметив преимущества солифенацина в отношении уменьшения выраженности всех симптомов этого состояния, которые были продемонстрированы в метаанализе C.R. Chapple и соавт. (2006). Резюмируя, профессор Горпинченко заметил, что подходы к лечению пациентов с СНМП должны основываться на принципах доказательной медицины, а при выборе лекарственного средства предпочтение следует отдавать оригинальным препаратам, таким как Омник® и Омник ОКАС, обладающим доказанной эффективностью и безопасностью. На сегодняшний день тамсулозин является средством первой линии лечения пациентов с СНМП, тогда как комбинированная терапия в лечении этого состояния должна применяться строго по показаниям ограниченному кругу пациентов. Так, монотерапия α_1-адреноблокаторами приводит к быстрому снижению выраженности СНМП и демонстрирует высокую эффективность при низком риске прогрессирования заболевания. Сочетание α_1-адреноблокаторов и ингибиторов 5α-редуктазы улучшает состояние пациентов с СНМП и снижает вероятность развития осложнений при высоком риске прогрессирования заболевания. В свою очередь, комбинация α_1-адреноблокаторов и холинолитиков позволяет воздействовать не только на СНМП, но и на клинические проявления гиперактивности мочевого пузыря, а сочетание тамсулозина и ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа – уменьшать выраженность симптомов эректильной дисфункции.

Наряду с выступлениями Валерия Зайцева и Игоря Горпинченко слушатели с большим интересом встретили доклады **кандидата медицинских наук Юрия Васильевича Витрука (Национальный институт рака, г. Киев)** и **доцента кафедры урологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), кандидата медицинских наук Михаила Васильевича Криштопы**, пролившие свет на новые направления в гормональной терапии РПЖ.

Юрий Витрук детально рассмотрел нововведения в рекомендациях ЕАУ в области терапии РПЖ, показания к андрогендепривационной терапии (АДТ), целесообразность применения различных режимов гормональной терапии (беспрерывный и интермиттирующий), новые гормональные препараты, которые могут использоваться до (энзалутамид, абиратерон) и после (энзалутамид, абиратерон, радий-233) химиотерапии кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). Докладчик отметил, что в соответствии с современными представлениями применение АДТ (изолированное или в сочетании с другими методами лечения) у пациентов с локализованным РПЖ низкого риска считается нецелесообразным. Показаниями к ее проведению служат локализованный РПЖ среднего/высокого риска (АДТ в сочетании с лучевой терапией), РПЖ с множественными метастазами в регионарные лимфатические узлы после радикального лечения, местно-распространенный РПЖ с высоким риском возникновения отдаленных метастазов или биохимический рецидив опухоли у пациентов с высоким риском отдаленных метастазов (АДТ назначается в адъювантном режиме). В свою очередь, проведение немедленной кастрации у больных с бессимптомным метастатическим РПЖ (мРПЖ) позволяет замедлить прогрессирование и предупредить серьезные осложнения заболевания, при мРПЖ с характерными клиническими проявлениями – облегчить симптомы и уменьшить риск тяжелых осложнений болезни (компрессии спинного мозга, патологических переломов, обструкции мочеточника). Препаратами выбора для проведения АДТ являются агонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), в то время как антагонисты ЛГРГ имеют ограниченную область применения из-за высокой цены и побочных эффектов. Что касается антиандрогенов, они используются для предупреждения феномена «вспышки» за 7 дней до начала лечения агонистами ЛГРГ.

Выступление Михаила Криштопы было посвящено преимуществам использования пролонгированных форм агонистов ЛГРГ в лечении РПЖ. Докладчик указал на то, что выполнение двусторонней орхиэктомии, являющейся эталонным методом эндокринного лечения РПЖ, позволяет добиться снижения уровня тестостерона в крови пациентов до значения <20 нг/дл, так как многочисленные клинические исследования убедительно показывают, что низкий надир тестостерона ассоциируется с более высокими показателями выживаемости без прогрессирования при гормончувствительном РПЖ, с удлинением времени до развития КРРПЖ и увеличением канцерспецифической выживаемости (J. Morote et al., 2007; L. Klotz et al., 2015).

Михаил Криштопа подчеркнул, что традиционные агонисты ЛГРГ не обеспечивают оптимальный контроль уровня тестостерона при РПЖ, в связи с чем в клинической практике предпочтение следует отдавать современным представителям этой группы лекарственных средств, и в частности препарату Элигард (лейпрорелина ацетат), в котором содержится увеличенная доза активного вещества и используется уникальная форма его доставки, благодаря которой достигается выраженное и надежное подавление уровня тестостерона ≤20 нг/дл у большинства пациентов на фоне терапии всеми формами препарата (1-, 3- или 6-месячной). Согласно данным наблюдений использование 6-месячной формы лейпрорелина ацетата не только способствует повышению приверженности больных к лечению, но и является более экономически оправданным в сравнении с применением форм для введения с частотой 1 раз в 1 или 3 мес.

Подготовил ***Антон Пройдак***

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

І.В. Багдасарова, д.м.н., професор, завідувач відділення дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

С.О. Возіанов, д.м.н, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри урології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, директор ДУ «Інститут урології НАМН України»

Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

С.І. Герасименко, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

І.І. Горпинченко, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

М.О. Колесник, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут нефрології НАМН України», головний нефролог МОЗ України

В.Г. Майданник, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України

І.С. Миронюк, к.м.н., доцент Ужгородського національного університету, головний лікар Закарпатського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

С.П. Пасєчніков, д.м.н., професор, завідувач кафедри урології НМУ ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України»

Е.О. Стаховський, д.м.н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДУ «Національний інститут раку» МОЗ України, головний уролог МОЗ України

І.М. Трахтенберг, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

П.Д. Фомін, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Володимир Савченко**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Антон Пройдак**
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР **Станіслава Шапошнікова**
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР **Ольга Радучич**
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ **Ірина Сандул**, **Анна Аксьонова**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ **Інна Мартиненко**
ДИЗАЙНЕРИ **Олена Дудко**, **Максим Маліков**, **Ірина Лесько**, **Наталія Дехтяр**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Юлія Башкірова**, **Інна Головко**, **Зоя Маймескул**, **Андрій Присяжнюк**, **Мирослава Табачук**
АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Яна Бойко**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Івалін Крайчев**
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Бадеха**

Свідоцтво КВ № 21156-10956Р від 16.12.2014 р.

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

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

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція **521-86-98, 521-86-97**
Відділ маркетингу..... **521-86-91, 521-86-86**
Відділ передплати та розповсюдження **364-40-28**

Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.

Підписано до друку 08.06.2015 р.
Замовлення № . Наклад **12 000** прим.

ДАЙДЖЕСТ

Эпидемиология и исходы инфекций, вызванных карбапенемрезистентными грамотрицательными микроорганизмами на фоне применения комбинированной терапии, включающей полимиксин В

Распространенность инфекций, вызванных грамотрицательными карбапенемрезистентными патогенами, ассоциирующихся с высокими показателями летальности, продолжает увеличиваться. В ряде исследований in vitro был показан синергетический эффект комбинированной терапии, включающей полимиксин В, карбапенем и рифампицин, в отношении этих возбудителей. При этом накопленные к настоящему времени данные ограничены результатами только ретроспективных исследований.

Ученые из США провели обсервационное когортное исследование, в котором приняли участие пациенты в возрасте старше 18 лет, получавшие комбинированную терапию, включавшую полимиксин В. Средний возраст больных (n=104) составил 77 лет. Большинство из них (73%) недавно принимали антибиотики, 67% пациентов накануне были госпитализированы, а 47% участников проживали в учреждениях длительного ухода. Наиболее частыми инфекциями были пневмония и инфекции мочевых путей, вызванные Acinetobacter baumannii (33%), Klebsiella pneumoniae (24%) и Pseudomonas aeruginosa (11%). В 48% случаев в качестве терапевтического режима использовалась комбинация полимиксина В и карбапенема, к которой в 23% эпизодов добавлялся рифампицин. Клиническая эффективность лечения была констатирована у половины пациентов, а реинфекция – у 25%. В 14,4% случаев на фоне терапии развилась острая почечная недостаточность, которая, тем не менее, не требовала проведения процедуры гемодиализа. Летальность вследствие всех причин составляла 47%, а показатель летальности через 6 мес достигал 77%. Статистически значимых различий между применяемыми режимами терапии обнаружено не было. Возраст (отношение шансов 10,4 на 10 лет; p=0,04), тяжесть острого инфекционного процесса (ОШ 2,2 на 1 пункт; p<0,001) и оценка по шкале Charlson (ОШ 1,12 на 1 пункт; p=0,04) были предикторами внутрибольничной летальности. Инфекции, вызванные K. pneumoniae, ассоциировались с более высоким уровнем госпитальной выживаемости в сравнении с теми, которые были обусловлены другими карбапенемрезистентными грамотрицательными микроорганизмами (p=0,03).

Таким образом, инфекции, связанные с карбапенемрезистентными грамотрицательными патогенами, чаще возникают на фоне предшествующей антибиотикотерапии или при длительном пребывании пациента в медицинских учреждениях. При этом уровень летальности зависит от возраста больного, а также тяжести острого и сопутствующих хронических заболеваний.

R. Crusio, S. Rao, N. Changawala, V. Paul, C. Tiu, J. van Ginkel, E. Chapnick, Y. Kupfer. Epidemiology and outcome of infections with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria treated with polymyxin B-based combination therapy. Scand J Infect Dis. 2014 Jan; 46(1): 1-8.

Взаимосвязь табакокурения с биохимическим рецидивом рака простаты у больных после радикальной простатэктомии

Потенциальная взаимосвязь табакокурения с частотой случаев рака предстательной железы (РПЖ) и уровнем смертности послужила основой для проведения исследования, организованного для выявления связи между курением сигарет в периоде до проведения лечения, кумулятивным влиянием табакокурения, временем с момента отказа от курения и риском биохимического рецидива (БР) РПЖ у пациентов после радикальной простатэктомии (РПЭ).

В ретроспективный анализ были включены данные 6538 пациентов с РПЖ без патологических узлов, леченных методом РПЭ в период с 2000 по 2011 г. В ходе данного наблюдения были проанализированы переменные, описывающие клинико-патологические особенности и отдельные параметры курения, включая статус курильщика, количество сигарет, выкуриваемых за день, длительность курения в годах, а также время с момента отказа от курения.

Из 6538 пациентов 2238 (34%), 2086 (32%) и 2214 (34%) никогда не курили, курили в прошлом или настоящем соответственно. Медиана наблюдения за пациентами, у которых не было БР, составила 28 мес (межквартильный диапазон 14-42). Показатели суммы Глисона (p=0,3), экстракапсулярного распространения опухоли (p=0,2), инвазии в семенные пузырьки (p=0,8) и частоты формирования положительного хирургического края (p=0,9) были сопоставимы в трех группах. По результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса бывшие курильщики (отношение рисков 1,63; 95% доверительный интервал 1,30-2,04; p<0,001) и курящие в настоящее время (ОР 1,80; 95% ДИ 1,45-2,24, p<0,001) имели более высокий риск развития БР рака простаты по сравнению с некурящими. При этом прекращение курения более чем на 10 лет снижало риск БР (ОР 0,96; 95% ДИ 0,68-1,37; p=0,84), а взаимосвязь между кумулятивным воздействием курения и риском БР не была обнаружена. Ценность данного исследования ограничивалась ретроспективным типом дизайна наблюдения и потенциальной предвзятостью отзывов пациентов об истории курения.

Полученные результаты указывают на то, что курение, по-видимому, ассоциируется с более высоким риском возникновения БР рака простаты после проведения РПЭ. Негативные последствия курения, скорее всего, становятся менее выраженными через 10 лет после прекращения курения. Таким образом, курильщики должны быть проинформированы о пагубных последствиях курения в отношении прогноза РПЖ.

M. Rieken, S.F. Shariat, L.A. Kluth, H. Fajkovic, M. Rink, P.I. Karakiewicz, C. Seitz, A. Briganti, M. Roupret, W. Loidl, Q.D. Trinh, A. Bachmann, G. Pourmand. Association of Cigarette Smoking and Smoking Cessation with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer in Patients Treated with Radical Prostatectomy. Eur Urol. 2015 Jun 3. pii: S0302-2838(15)00440-6.

Подготовил ***Антон Пройдак***

А.Н. Корж, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей практики – семейной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования

Кардиоренальный синдром: от патофизиологии к лечению

А.Н. Корж

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – наиболее частая причина смерти при хронической болезни почек (ХБП), а последняя является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти. Учитывая глобальный рост заболеваемости ведущих причин ХБП – сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения, – повсеместный рост количества больных с ХБП стал своего рода «немой эпидемией». В связи с длительным бессимптомным течением болезни ХБП может долгое время не обнаруживаться, становясь «лабораторной находкой» при обращении за медицинской помощью по поводу других причин [1, 2].

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является независимым фактором риска развития ССЗ, причиной ускоренного развития патологических изменений сердечно-сосудистой системы и рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза ССЗ [3]. По мере нарастания выраженности ХБП происходит прогрессирование гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца, развитие систолической и/или диастолической дисфункции, ускорение темпов развития атеросклероза, кальцификация сосудистого русла [4]. Однако нарушения функции почек у больных ССЗ нередко скрыты под маской основного заболевания и выявляются лишь на поздних стадиях ХБП.

Было показано, что распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией. Выявлена независимая обратная связь между СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 и увеличением риска смерти, кардиоваскулярных осложнений и госпитализации [5]. Частота новых сердечно-сосудистых событий составляет 4,8% у больных со II стадией ХБП и возрастает почти вдвое при III-IV стадиях [6]. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов на диализе или у реципиентов почечного трансплантата в десятки раз выше, чем в общей популяции.

Двусторонне направленное взаимоотношение сердце – почки, при котором патофизиологическое нарушение в одном из указанных органов может приводить к дисфункции другого, определено понятием «кардиоренальный синдром» (КРС) [7, 8]. Роль патологии почек как самостоятельного фактора риска в развитии и прогрессировании атеросклероза стала интенсивно обсуждаться лишь в последние 10 лет, поэтому и термин «кардиоренальный», или «нефрокардиальный», синдром также появился лишь в последние годы. Установлено, что патология почек приводит к более быстрому прогрессированию атеросклеротических изменений сосудов, что нельзя объяснить только традиционными факторами риска, такими как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, курение и др.

Поражения сердца и почек широко распространены в популяции и часто сосуществуют, повышая смертность, риск осложнений, сложность лечения и его стоимость. Более того, на сегодняшний день имеются веские основания обсуждать общность патогенеза, факторов прогрессирования ХБП и ССЗ, необходимость особых подходов к их комбинированному лечению.

Заболевания сердца и почек имеют общие традиционные факторы риска (артериальную гипертензию, сахарный диабет, ожирение, дислипидемию и др.), а при их сочетании действуют другие факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление и гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на риск развития и патогенез ССЗ.

Патология почек несет в себе ряд дополнительных факторов риска ССЗ, которые можно объединить в несколько групп:

1. Факторы, связанные с повышенной проницаемостью почечных мембран (микроальбуминурия и протеинурия).
2. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.
3. Почечная артериальная гипертензия.
4. Почечная анемия, связанная со сниженным синтезом эритропоэтина.
5. Накопление токсических метаболитов и уремических токсинов вследствие их сниженного почечного клиренса.

Классификация кардиоренального синдрома

По классификации, предложенной C. Ronco, существует пять типов КРС; выделение каждого подтипа помогает стратифицировать риски, идентифицировать диагностические маркеры и определить подходы к превентивной и лечебной тактике [7].

Развитие КРС первого типа (КРС-1) характеризуется резким нарушением сердечной функции, что вызывает острое повреждение почек (ОПП). Наиболее частыми причинами острой сердечной недостаточности (ОСН) являются острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) и/или острый коронарный синдром (ОКС). Почти $^1/_3$ эпизодов ОДСН, развившейся de novo, происходит вследствие артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, ишемии миокарда, пневмонии [3, 9]. В остальных случаях причиной декомпенсации является некомплайентность к лечению [3, 9].

Всегда следует идентифицировать причину ОСН (аритмия, инфаркт миокарда, гипертонический криз, тампонада сердца, расслоение аорты, легочная эмболия), что будет определять тактику ее лечения. Ухудшение функции почек при ОСН и ее нарушение, возникшее рано в процессе лечения, – предиктор неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости и смертности больных. Все это диктует необходимость осуществления нефропротекции, в связи с чем лечение ОСН должно, по крайней мере, нейтрально влиять на функцию почек или, что предпочтительнее, улучшать ее [10].

Развитие ОПП при КРС-1 оказывает влияние на эффективность лечения ОСН. Во-первых, имеет место неадекватная почечная перфузия вследствие низкого сердечного выброса и/или значительного повышения венозного давления, что приводит к возникновению «застойной почки». Во-вторых, отмечается феномен рефрактерности к диуретической терапии (снижение эффективности диуретика, вторичная постдиуретическая задержка натрия) [11]. Увеличение дозы диуретиков или использование их комбинаций может стать дополнительным ятрогенным механизмом ОПП. Петлевые диуретики можно титровать в зависимости от состояния функции почек, уровня систолического артериального давления (АД), их постоянного использования в анамнезе. При терапии необходимо контролировать уровень креатинина и электролитов, диурез, поскольку гиповолемия через усиление нейрогуморальной активности способствует нарушению функции почек.

Острый КРС (КРС-3) характеризуется острым нарушением почечных функций, что приводит к острому коронарному повреждению и/или дисфункции (ОСН, аритмия). Гетерогенность причин его развития (лекарственная нефропатия, хирургическое вмешательство, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, рабдомиолиз и др.), различные методы определения ОПП, сложности с доказательством причинно-следственных связей затрудняют изучение этого феномена [12]. Самая частая клиническая проблема в большинстве случаев – задержка натрия и воды, и предотвращение данной ситуации сможет предупредить декомпенсацию сердечной деятельности. Кроме того, гиперкалиемия, уремия, медиаторы воспаления вызывают негативные последствия. ОПП, индуцированное рентгенконтрастными препаратами, остается ведущей причиной ятрогенного повреждения почек, ассоциируясь с неблагоприятным влиянием на прогноз и прогрессированием ХБП [13].

Хронический КРС (КРС-2) – хроническое нарушение сердечной функции, приводящее к повреждению почек или их дисфункции. Почечная недостаточность широко распространена у больных сердечной недостаточностью и служит независимым неблагоприятным прогностическим фактором как развития диастолической и систолической дисфункции сердца, так и степени выраженности сердечной недостаточности [7, 14].

Важную роль в профилактике хронического КРС-2 играет оптимальное управление балансом натрия и экстрацеллюлярной жидкости, что достигается при низкосолевой диете и адекватном использовании диуретических препаратов [3, 15]. Препаратами, доказано снижающими заболеваемость и смертность, потенциально замедляющими прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН), являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона [16]. Также используются комбинации нитратов и гидралазина, проводится сердечная ресинхронизация [3].

Изменение фармакокинетики при почечной недостаточности требует коррекции дозы некоторых препаратов (аллопуринол, дигоксин) или повышает риск побочных осложнений (антиагреганты, антикоагулянты). Так, прием аспирина и клопидогреля в связи со стентированием коронарных сосудов усиливал кровоточивость при катетеризации артериовенозной фистулы и вызывал гастроинтестинальные геморрагии у больных терминальной почечной недостаточностью [17]; применение варфарина при фибрилляции предсердий у больных ХСН, находящихся на гемодиализе, повышало риск спонтанной кровоточивости от 2 до 10% в год [18].

Таким образом, при лечении КРС-2 клиницистам иногда приходится выбирать между конкурирующими терапевтическими подходами, быть лимитированными в выборе препаратов. Необходимы дальнейшие исследования по уточнению факторов риска и улучшению выживаемости у больных КРС-2.

Хронический КРС (КРС-4) – состояние, при котором поражение почек влияет на снижение сердечной функции, ГЛЖ, увеличение риска ССЗ. По мере нарастания выраженности ХБП происходит прогрессирование ГЛЖ, развитие систолической и/или диастолической дисфункции, ускорение темпов прогрессии атеросклероза, кальцификация сосудистого русла [11]. Чрезвычайно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно в терминальной стадии, может быть связан с сочетанным воздействием как традиционных, так и почечных факторов риска [20]. Наряду с модификацией обычных факторов кардиоваскулярного риска целью превентивной концепции для снижения частоты КРС-4 становится торможение скорости прогрессирования ХБП [16].

Вторичный КРС (КРС-5) – состояние, при котором системная патология приводит к сочетанной сердечной и почечной дисфункции. Спектр состояний, которые одновременно приводят к острому/хроническому патологическому взаимодействию сердце – почки, чрезвычайно разнообразен: системные и инфекционные заболевания, опухоли, осложнения лекарственной терапии, амилоидоз, сахарный диабет и т.д. Точных данных об эпидемиологии данного варианта КРС нет. Механизмы его развития сложны и требуют уточнения. В связи с этим лечение на сегодняшний день заключается в воздействии на основную причину заболевания.

Роль анемии у больных с патологией почек

Анемию выявляют у подавляющего большинства больных ХБП. Не менее чем у 80% пациентов, у которых клиренс креатинина не превышал 25 мл/мин, зарегистрировано стойкое снижение гемоглобина. Анемию нередко обнаруживают и при меньших значениях сывороточного креатинина: среди больных с умеренной гиперкреатининемией (2,1-3,0 мг/дл) ее частота составляла 50% [19].

Развитие анемии при ХБП определяется несколькими составляющими. При «большой» протеинурии иногда регистрируют значительные потери эритропоэтина, трансферрина и ионизированного железа в составе пула белков, экскретируемых с мочой [20]. По мере прогрессирования почечной недостаточности структуры, продуцирующие эритропоэтин, постепенно замещаются фиброзной тканью, что сопровождается утратой ими гормонпродуцирующих свойств [21, 22].

Ведущее значение в развитии анемии при ишемической болезни сердца (ИБС) имеет гипоперфузия почечной ткани,

связанная со снижением сердечного выброса. Нарастающая ишемия эндотелиоцитов перитубулярных капилляров и фибробластов, локализующихся в тубулоинтерстиции, обусловливает снижение продукции ими эритропоэтина [23, 24].

Дополнительным фактором, способствующим формированию анемии при ИБС, являются гиперпродукция фактора некроза опухоли, оказывающего депрессорное действие на продукцию эритропоэтина, костномозговой эритропоэз и высвобождение железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы [25]. Анемия может быть значительно усугублена длительным приемом аспирина, других нестероидных противовоспалительных препаратов, особенно в больших дозах, поскольку при этом существенно возрастает вероятность желудочно-кишечных кровотечений, в том числе субклинических, длительное время остающихся нераспознанными.

Анемия в значительной степени определяет высокий риск сердечно-сосудистых осложнений при ХБП и прежде всего нарушений сократимости миокарда. Установлена прямая корреляция между выраженностью анемии и увеличением массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) [26]. Считают, что роль анемии как фактора риска ГЛЖ сопоставима с артериальной гипертензией и сахарным диабетом [27].

Таким образом, анемия всегда ухудшает прогноз у пациентов с патологией почек и/или ССЗ. Эта закономерность представляется тем более важной, что названные состояния часто сочетаются.

Результаты исследований последних лет позволяют наряду с артериальной гипертензией и протеинурией рассматривать анемию среди неиммунных механизмов прогрессирования почечной недостаточности при ХБП. Повреждение структур почечной ткани при анемии связывают с хронической гипоксией, первоочередной мишенью которой считают структуры почечного тубулоинтерстиция [28].

Наличие КРС в настоящее время является мультидисциплинарной проблемой, требующей усилий клиницистов разных специальностей. Наличие почечного повреждения служит предиктором неблагоприятного прогноза, нередко лимитирует проведение необходимой терапии (вследствие изменения фармакодинамики, возникновения побочных эффектов). Изучение причин и механизмов формирования подтипов КРС, раннее выявление биомаркеров повреждения и факторов риска может помочь в определении оптимальных методов коррекции КРС, улучшении выживаемости и повышения качества жизни пациентов.

На сегодняшний день многочисленными исследованиями установлено, что прогрессирование любых хронических заболеваний почек (независимо от их природы) определяется действием совокупности одних и тех же клеточных и молекулярных механизмов, которые с биологической точки зрения представляют собой комплекс реакций, направленных на репарацию тканей организма в ответ на их повреждение. Иными словами, независимо от причины, вызвавшей поражение почек (аутоиммунный или инфекционный воспалительный процесс, метаболические нарушения, интоксикации и т.д.), механизм повреждения почечной ткани развивается однотипно вплоть до формирования терминальной стадии хронической почечной недостаточности. За последние десятилетия накопилось множество доказательств того, что неблагоприятные исходы ХБП можно предотвратить или отсрочить соответствующими вмешательствами на ранних стадиях независимо от их причины.

Общие принципы ведения пациентов с ХБП

В международных рекомендациях сформулированы новые целевые уровни АД у больных с ХБП. У пациентов с ХБП независимо от наличия сахарного диабета необходимо достигать следующих целей лечения: предотвращения сердечно-сосудистых событий (наиболее частого осложнения ХБП) и предупреждения или, по крайней мере, замедления дальнейшего ухудшения функции почек. Данные относительно целевого уровня АД у больных ХБП скудны и неопределенны. В метаанализах исследований, изучавших различные целевые уровни АД у больных с ХБП, не удалось продемонстрировать преимуществ достижения более низкого целевого уровня АД в отношении снижения риска сердечно-сосудистых или почечных исходов [29].

В настоящее время с позиций доказательной медицины у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией уровень целевого систолического АД составляет <140 мм рт. ст., а при наличии явной протеинурии можно рассматривать достижение целевого уровня АД <130 мм рт. ст. при условии мониторирования динамики СКФ. Целевой уровень диастолического АД составляет <90 мм рт. ст.

Снижение протеинурии признается терапевтической целью на основании данных рандомизированных клинических исследований, сообщающих о связи изменений экскреции альбумина с мочой и риском почечных и сердечно-сосудистых осложнений. Однако в настоящее время мы не располагаем данными исследований, сравнивающих режимы более или менее агрессивного снижения протеинурии в отношении почечных или сердечно-сосудистых исходов. Убедительно показано, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы более эффективны в снижении альбуминурии по сравнению с плацебо или другими антигипертензивными препаратами у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, ССЗ, а также эффективны в предотвращении микроальбуминурии [30].

Пациенты с ХБП (определяемой по расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) относятся к категории очень высокого риска развития смертельных сердечно-сосудистых осложнений, что предполагает соответствующую тактику достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) для данной категории лиц [31]. Однако представляется, что разделение больных ХБП на категории высокого (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м^2) и очень высокого (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) риска в большей степени отражает современные представления о различном прогнозе больных в зависимости от уровня СКФ. Современные международные рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике предлагают в качестве целевых уровни ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л для больных ХБП с СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м^2 и <1,8 ммоль/л для больных ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 [30].

Достижение целевого уровня ХС ЛПНП у большинства пациентов очень высокого риска возможно при использовании двух стратегий лечения: высоких доз статинов или применения комбинированной гиполипидемической терапии (статин+эзетимиб). Сниженная СКФ рассматривается как фактор риска развития миопатии, кроме того, при назначении медикаментозной терапии необходимо учитывать путь элиминации препарата и необходимость коррекции дозы статина в зависимости от пути выведения. Эти факторы свидетельствуют о настороженности в отношении высоких доз статинов у пациентов с нарушением функции почек и обосновывают использование комбинированной терапии с использованием низкой дозы статина и эзетимиба в лечении пациентов с ХБП [32].

Метаанализы рандомизированных исследований, проведенных у больных без ХБП, свидетельствуют, что терапия статинами снижает риск крупных коронарных осложнений (инфаркта миокарда или коронарной смерти), ишемических инсультов и коронарной реваскуляризации примерно на 20% при снижении уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л. У пациентов с СКФ >60 мл/мин/1,73 м^2 влияние статинов на частоту сердечно-сосудистых осложнений, вероятно, не зависит от почечной функции. Однако при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 увеличивается риск развития неатеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений – нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности.

Ранняя коррекция анемии до появления симптомов сердечного заболевания приводит к уменьшению количества сердечно-сосудистых осложнений, регрессу ГЛЖ и улучшению его функции [33]. Что касается высокого уровня целевого гемоглобина (13-14 г/дл), не выявлено преимуществ его влияния на структуру и функцию сердца. В частности, исследователи отметили как более высокий риск кардиоваскулярных осложнений, так и большую стоимость лечения, и рекомендовали придерживаться уровня гемоглобина в пределах 11-12 г/дл.

Обзор данных литературы указывает на то, что лечение анемии у больных с ХБП препаратами эритропоэтина в додиализном периоде оказывает положительное влияние на диаметр, структуру и функцию ЛЖ. Однако вопрос о целевом уровне гемоглобина у додиализных больных остается открытым, несмотря на то что полная компенсация анемии не снижает риск кардиоваскулярных осложнений [34, 35].

Возможным механизмом благоприятного влияния терапии эритропоэтина на систолическую функцию миокарда помимо антианемического эффекта является мобилизация эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга, что способствует активации сосудистой и миокардиальной регенерации [36]. Между тем известно, что активность эндотелиальных клеток-предшественников снижена как при ИБС, так и ХБП [37].

Анализ проведенных исследований по применению эритропоэтина в терапии как сердечной, так и почечной недостаточности показывает, что лечение, направленное на восстановление сниженного гемоглобина до определенного уровня, является рациональным подходом и поддерживается клиническими протоколами и рекомендациями. Доказанные недавно антиапоптотические и ангиогенные эффекты эритропоэтина открывают новые возможности его клинического применения. Ограничение зоны некроза и улучшение систолической функции при ОКС могут явиться одним из возможных новых направлений его применения, учитывая вышеуказанные эффекты эритропоэтина.

Таким образом, важнейшим положением, определяющим тактику ведения больных с ССЗ и ХБП, является признание ХБП независимым фактором риска развития ССЗ и эквивалентом ИБС по риску осложнений. Пациентов с ХБП относят к группе высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска. Следовательно, пациенты с ХБП должны получать лечение по поводу кардиальной патологии в полном объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями, при условии отсутствия противопоказаний. В клинической практике необходимо выделение в диагнозе больных с кардиоваскулярной патологией функционального состояния почек с расчетом СКФ и альбуминурии, что будет способствовать внесению корректив в проводимое лечение и улучшению прогноза.

Литература

1. McCullough P.A., Haapio M., Mankad S. et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference // Nephrol Dial Transplant. 2010: 25; 1777-1784.
2. McAlister F.A., Stewart S., Ferrua S., McMurray J.J. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials // J Am Coll Cardiol. 2004: 44; 810-819.
3. McCullough P.A., Haapio M., Mankad S. et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference // Nephrol Dial Transplant. 2010: 25; 1777-1784.
4. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Aspromonte N. et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI Consensus Conference // Nephrol Dial Transplant. 2010: 25; 1406-1416.
5. Davenport A., Cox C., Thuraisingham R. The importance of dialysate sodium concentration in determining interdialytic weight gains in chronic hemodialysis patients: the PanThames Renal Audit // Int J Artif Organs. 2008: 31; 411-417.
6. Selby N.M., McIntyre C.W. The acute cardiac affects of dialysis // Semin Dial. 2007: 20; 220-228.
7. Ronco C., Haapio M., House A. et al. Cardiorenal syndrome // JACC. 2008: 52 (19); 1527-1539.
8. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестник РАМН. 2003: 11; 50-55.
9. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Aspromonte N. et al. Epidemiology of cardio-renal renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference // Nephrol Dial Transplant. 2010: 25; 1777-1784; 1406-1416.
10. Березинец О.Л. Современные аспекты развития и прогрессирования ишемической болезни сердца у больных хронической болезнью почек (обзор) / О.Л. Березинец, А.Н. Россоловский, Б.И. Блюмберг // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 72-75.
11. Бова А.А. Хроническая болезнь почек как независимый фактор риска сердечно-сосудистой патологии // Военная медицина. – 2014 – № 2. – С. 15-21.
12. Ronco C., McCullough P.A., Anker S.D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // European Heart Journal. 2010; 31: 703-711.
13. McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L. et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, relationship to mortality // Am J Med. 1997; 103: 368-375.
14. Исследование альбуминурии как маркера хронической болезни почек у взрослого трудоспособного населения / С.С. Нагайцева, М.Ю. Швецов, А.Н. Герасимов и др. // Альманах клинической медицины-2014. – № 30. – С. 37-45.
15. Daveport A., Anker S.D., Mebazaa A. et al. ADQI 7: the clinical management of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference // Nephrol Dial Transplant. 2010: 25; 2077-2089.
16. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевальде и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии-2014. – Т. 10, № 1. – С. 83-91.
17. Wasse H., Gillen D.L., Ball A.M. at al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among end-stage renal disease patients // Kidney Int. 2003: 64; 1455-1461.
18. Elliott M.J., Zimmerman D., Holden R.M. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates // Am J Kidney Dis. 2007: 50; 433-440.
19. Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N. Eng. J. Med., 2006; 355: 2071-2084.
20. Foley R.N., Parfrey P.S., Morgan J. et al. Effect of hemoglobin level in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. Kidney Int., 2000, 58: 1325-1335.
21. Gilbertson D., Li. S., Murray A.M. et al. Competing risks of death vs ESRD in Medicare beneficiaries age 65 with chronic kidney disease CHF and anemia. J. Am. Soc. Nephrol., 2002; 13: SA848.
22. Greaves S.C., Gamble G.D., Collins J.F. et al. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. Am. J. Kidney Dis., 1994; 24: 768-776.
23. Hampl H., Hennig L., Rosenberger C. et al. Effects of optimised heart failure therapy and anemia correction with epoetin beta on left ventricular mass in hemodialysis patients. Am. J. Nephrol., 2005; 25: 211-220.
24. Hayashi T., Suzuki A., Shoji T. et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoetin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. Am.J. Kidney Dis., 2000; 35: 250-256.
25. Jin B., Luo X., Lin H. et al. A meta-analysis of erythropoiesis-stimulating agents in anaemic patients with chronic heart failure. Eur. J. Heart Fail., 2010; 12: 249-253.
26. Keane W.F., Brenner B.M., De Zeeuw D. et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy:The RENAAL Study. Kidney Int., 2003; 63: 1499–1507.
27. Khan S., Xue J., Kazmi W. et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? Kidney Int., 2005, 67: 1038-1046.
28. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension Eur Heart J – doi: 10.1093/eurheartj/eht151.
29. Шутов А.М. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века // Клиническая медицина – 2014. – Т. 92, № 5. – С. 5-10.
30. Тонелли М. Хроническая болезнь почек и старение популяции / М. Тонелли, М. Риелла // Клиническая нефрология – 2014. – № 1. – С. 4-7.
31. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) Eur Heart J 2012; 33, 1635-701.
32. Abd El-Aziz A. El-Kakand, Eman Wagdy. Effect of Erythropoietin Therapy on Cardiac Structural and Functional Changes in End Stage Renal Disease: A Comparative Study of Full versus Partial Anemia Correction. Journal of the Medical Research Institute, JMRI, 2008; Vol. 29, 2: (170-6).
33. Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N. Eng. J. Med., 2006; 355: 2071-2084.
34. Levin A. Understanding recent hemoglobin trials in CKD: methods and lessons learned from CREATE and CHOIR. Nephrol. Dial. Transplant., 2007; 22: 309-312.
35. Kim E. Jie, Karien van der Putten, Marloes W.T. Bergevoet. Short- and long-term effects of erythropoietin treatment on endothelial progenitor cell levels in patients with cardiorenal syndrome. Heart., 2011 January; 97(1): 60-65. Published online 2010 November 11.
36. Kim E. Jie, Zaikova M.A., Bergevoet M.W. et al. Progenitor cells and vascular function are impaired in patients with chronic kidney disease. Nephrol. Dial. Transplant., 2010; 25: 1875-82.

ДОДАЄ БЕЗЦІННИЙ ЧАС

ФІРМАГОН
дегарелікс

ЗАВДЯКИ ЧІТКОМУ МЕХАНІЗМУ ДІЇ[1-4], ФІРМАГОН ЗАБЕЗПЕЧИТЬ:

– швидке і стійке зниження рівня тестостерону до посткастраційного рівня[1,5];
– кращий і довготривалий контроль над захворюванням з перших днів[5,6];
– загальне виживання протягом більш тривалого часу[6];

ПАЦІЄНТИ З РАКОМ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ВИСОКОГО РИЗИКУ:

– швидкий і довготривалий контроль рівня тестостерону і ПСА протягом всього періоду лікування без мікросплесків[5];

ПАЦІЄНТИ З СУПУТНІМИ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ:

– зниження на 56%, порівняно з агоністами ЛГРГ, відносного ризику серцево-судинних подій або смерті після 1-го року лікування[7];

ПАЦІЄНТИ, ЯКИМ РЕКОМЕНДОВАНО ІНТЕРМІТУЮЧУ ТЕРАПІЮ:

– швидка нормалізація рівня тестостерону протягом 4 місяців після старту лікування[8];
– контроль ПСА протягом більш ніж 12-місячного періоду[8];

ПАЦІЄНТИ, ЯКИМ ПОТРІБНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ПЕРЕД ПРОВЕДЕННЯМ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ:

- зниження об'єму передміхурової залози на 36%[9];
- швидке зниження рівня ПСА[9];
- виражене покращення показників IPSS порівняно з агоністами ЛГРГ[9];

ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З РОЗПОВСЮДЖЕНИМ ГОРМОНОЗАЛЕЖНИМ РАКОМ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

FERRING PHARMACEUTICALS

IPSS: international prostate symptom score;
ПСА - простат-специфічний антиген

Література:
REFERENCES: 1) FIRMAGON® (degarelix) Summary of Product Characteristics; 2) Van Poppel H, et al. 2012;19:594-601; 3) Drudge-Coates L. Int J Urol Nurs. 2009;3:85-92; 4) Crawford ED, et al. J Urol. 2011;186:889-97; 5) Crawford ED, et al. Urology. 2014;83:1122-8; 6) Klotz L, et al. Eur Urol. 2014;66:1101-8; 7) Albertsen PC, et al. Eur Urol. 2014;65:565-73; 8) Boccon-Gibod L, et al. Eur Urol. 2014;66:655-63; 9) Mason M, et al. Clin Oncol. 2013;25:190-6.

ПОТУЖНИЙ СТАРТ
НАДІЙНИЙ КОНТРОЛЬ

Гормональная терапия рака предстательной железы

3 апреля в г. Киеве проходил III мастер-класс по генитоуретральной реконструктивной урологии, организованный при поддержке ГУ «Институт урологии НАМН Украины» и кафедры урологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, в рамках которого ведущие украинские и европейские специалисты в области оперативной урологии делились собственным опытом выполнения сложнейших реконструктивных операций на органах мочевой системы у мужчин и женщин. Кроме того, в ходе мастер-класса была рассмотрена проблема такого социально значимого заболевания, как рак предстательной железы (РПЖ), на вопросах диагностики, профилактики и медикаментозного лечения которого детально остановился профессор Петер Альтхаус (г. Берлин, Германия).

Петер Альтхаус

– Актуальность проблемы РПЖ обусловлена не только высокой распространенностью, но и серьезными последствиями этого заболевания. Согласно данным эпидемиологических исследований в 2010 г. в Германии количество мужчин, страдающих РПЖ, достигало 720 тыс. При этом у 52 тыс. пациентов был диагностирован РПЖ с метастазами, а у 27 тыс. больных – кастрационно-резистентные формы заболевания, которые в 64% случаев имели бессимптомный характер течения. В целом на сегодняшний день в Германии каждый 6-й мужчина в возрасте старше 50 лет заболевает РПЖ. Эта патология становится причиной гибели каждого 33-го пациента с таким заболеванием, а расходы на ее лечение достигают 1,6 млрд евро в год. Необходимо отметить, что за период с 1979 по 2002 год заболеваемость РПЖ увеличилась в 4,8 раза, одной из причин чему стало внедрение в клиническую практику методики определения уровня простатспецифического антигена (ПСА), благодаря использованию которой стали обнаруживаться карциномы простаты, которые в течение жизни больного никогда не были бы диагностированы другими методами.

Международная классификация РПЖ, предложенная UICC (Международный союз по борьбе с раком), позволяет выделить локализованную (стадии $T_{1-2}N_0M_0$), местно-распространенную ($T_{3-4}N_0M_0$), а также распространенную или метастатическую (N_{1-3} и/или M_1) формы заболевания. Помимо определения уровня ПСА и проведения биопсии новообразования, в рамках диагностики РПЖ может использоваться ряд дополнительных методов обследования: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), мультипараметрическая МРТ (МПМРТ), скелетная сцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография/КТ (ПЭТ/КТ). Назначать больному дополнительное обследование при помощи КТ, МРТ или МПМРТ целесообразно при диагностированном повышении уровня ПСА ≥10 нг/мл, оценке опухоли по шкале Глисона ≥8 баллов и стадии заболевания pT_{3-4} по патоморфологической классификации РПЖ. В свою очередь, скелетная сцинтиграфия проводится у пациентов с болями в костях, у которых показатель ПСА ≥20 нг/мл, сумма Глисона ≥8, а морфологический анализ опухоли подтверждает pT_{3-4} стадию развития карциномы, тогда как ПЭТ/КТ при РПЖ имеет смысл использовать в период после лечения рака, при его рецидиве, уровне ПСА >1/мл (после оперативного лечения) или >2/мл (после лучевой терапии). Анализ уровня ПСА, суммы Глисона и патоморфологической стадии РПЖ позволяет стратифицировать больных на несколько групп: низкого риска (ПСА ≤10 нг/мл, сумма Глисона ≤6, pT_{1c-2a}), среднего (ПСА >10 нг/мл, сумма Глисона 7, pT_{2b}) и высокого (ПСА ≥20 нг/мл, сумма Глисона >8, pT_{2c-3c}).

Важно отметить, что крупномасштабное исследование эффективности лечения РПЖ показало, что 10-летняя выживаемость больных РПЖ, входящих в группу низкого риска, составляет более 90% независимо от того, получали больные лечение или нет. На сегодняшний день разработано несколько стратегий ведения пациентов с РПЖ: наблюдение (в том числе активное), оперативное лечение, лучевая терапия и их комбинация, а также гормональная и химиотерапия. У пациентов в возрасте старше 75 лет, у которых наличие рака подтверждено в ≤2 из 10 биопсийных образцов, сумма Глисона <6 и ПСА ≤2 нг/мл выше возрастной нормы, наиболее оправдана тактика простого наблюдения. Активное наблюдение проводится за пациентами с прогнозируемой продолжительностью жизни менее 10 лет, уровнем ПСА ≤10 нг/мл, суммой Глисона ≤6, стадией заболевания T_{1c}-T_{2a}, при выявлении опухоли в ≤2 из 10 биопсийных образцов и ≤50% опухоли в исследуемых биоптатах. В ходе наблюдения проводится ректальное пальцевое обследование и измеряется концентрация ПСА каждые 3 мес, с повторной биопсией через 12 мес. Больных из группы наблюдения переводят на активное лечение при удвоении концентрации ПСА менее чем за 3 года, а также сумме Глисона при повторной биопсии опухоли более 6 баллов.

В настоящее время в лечении пациентов с РПЖ широко применяется гормональная терапия – паллиативное лечение, отличающееся потенциальным риском развития серьезных побочных эффектов (атеросклероза, кардиоваскулярной патологии, гипогонадизма, остеопороза, сахарного диабета), благодаря которому удается замедлить темпы прогрессии заболевания, но не продлить выживаемость пациентов. Гормональная терапия РПЖ подразумевает назначение пациенту аналогов или антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), антиандрогенов или проведение двусторонней орхиэктомии. Независимо от вида гормональной терапии важнейшее значение отводится достижению оптимального гормонального контроля как фактору, обеспечивающему индукцию апоптоза раковых клеток. В контексте гормональной терапии РПЖ отдельного внимания заслуживает проблема формирования кастрационно-резистентных форм заболевания. Доказано, что у подавляющего большинства больных РПЖ после 3 лет гормональной терапии опухоль утрачивает чувствительность к действию назначаемых препаратов из-за появления мутаций андрогеновых рецепторов (<5% случаев), их амплификации (около 30% эпизодов), а также развития гиперчувствительности клеток опухоли к андрогенам вследствие интенсификации синтеза дигидротестостерона в тканях предстательной железы.

Основной целью гормональной терапии является достижение больным кастрационного уровня тестостерона, что обеспечивает замедление прогрессирования опухолевого процесса. Несмотря на то что в отдельных руководствах снижение концентрации тестостерона до ≤50 нг/дл считается достаточным для формирования индукции апоптоза раковых клеток, после двусторонней орхиэктомии, являющейся эталонным методом гормональной терапии РПЖ, уровень тестостерона уменьшается до более низких значений (<20 нг/дл), которые, вероятно, и должны считаться целевыми в данной когорте больных. Чаще всего в рамках гормональной терапии РПЖ используют аналоги ГнРГ, при этом некоторые из препаратов на их основе имеют ряд недостатков – не позволяют снизить концентрацию тестостерона до 20 нг/дл (до 46% пациентов); ассоциируются с начальным повышением (всплеском) уровня тестостерона, усилением продукции фолликулостимулирующего гормона; позволяют достичь надира тестостерона лишь через несколько недель после начала лечения, а также вызывают мини-всплески уровня тестостерона после каждой инъекции препарата и ассоциируются с феноменом «позднего прорыва» концентрации тестостерона. Оптимизировать гормональную терапию РПЖ возможно за счет применения современных аналогов и антагонистов ГнРГ. В частности, аналоги ГнРГ последнего поколения, содержащие двойную дозу активного вещества (лейпрорелина), вводятся больному 1 раз в 1; 3 или 6 мес и позволяют добиться снижения уровня тестостерона до <20 нг/дл у большинства пациентов, избежать появления мини-всплесков и позднего прорыва уровня тестостерона. Важно отметить, что современные представители антагонистов ГнРГ (дегареликс) не только обладают преимуществами аналогов ГнРГ последних поколений, но и выгодно отличаются от них отсутствием начального всплеска тестостерона, требующего назначения блокаторов андрогеновых рецепторов (бикалутамида) перед началом гормональной терапии аналогами ГнРГ. Считается, что лечение РПЖ аналогами ГнРГ терапевтически эквивалентно проведению двусторонней орхиэктомии, а эффективность различных препаратов на основе аналогов ГнРГ является сопоставимой. Тем не менее убедительных доказательств этим гипотезам до настоящего времени получено не было.

> **Несмотря на то что в отдельных руководствах снижение концентрации тестостерона до ≤50 нг/дл считается достаточным для формирования индукции апоптоза раковых клеток, после двусторонней орхиэктомии, являющейся эталонным методом гормональной терапии РПЖ, уровень тестостерона уменьшается до более низких значений (<20 нг/дл), которые, вероятно, и должны считаться целевыми в данной когорте больных**

Уровень ПСА в крови >50 нг/дл, короткий период до его удвоения (<12 мес), а также наличие у больного обструктивной формы доброкачественной гиперплазии предстательной железы являются показаниями для немедленного проведения гормональной терапии, в противном случае она может быть отсрочена. Таким образом, за исключением случаев адъювантного применения (3 года на фоне лучевой терапии местно-распространенного РПЖ или 6 мес у больных локализованным раком из группы высокого риска), антиандрогенная терапия остается паллиативным видом лечения, оказывающим незначительное влияние на общую и канцер-специфическую выживаемость при РПЖ. С появлением в клинической практике новых аналогов и антагонистов ГнРГ мы стали рекомендовать пациентам начинать терапию с приема 240 мг препарата Фирмагон (дегареликс производства компании Ferring Pharmaceuticals, Швейцария) с дальнейшим использованием дегареликса в дозе 80 мг через 1 и 2 мес после начала лечения, а после 3-го месяца переходить на лейпрорелин (1 раз в 6 мес), поскольку такая схема терапии более оправдана с экономической точки зрения. Однако необходимо помнить о том, что аналоги ГнРГ, в отличие от антагонистов ГнРГ, оказывают активирующее влияние на макрофаги и Т-клетки, вызывающие дестабилизацию атеросклеротической бляшки и тем самым увеличивающие риск развития сердечно-сосудистых катастроф. В частности, по данным P.C. Albertsen и соавт. (2014), вероятность кардиоваскулярных событий у лиц с существующей сердечно-сосудистой патологией на протяжении 1 года после начала терапии антагонистами ГнРГ была достоверно ниже в сравнении с лечением агонистами ГнРГ. В связи с этим в лечении пациентов с РПЖ и ишемической болезнью сердца, инсультом в анамнезе или патологией периферических артерий предпочтение следует отдавать антагонистам ГнРГ. При выявлении у больного РПЖ костных метастазов гормональная терапия должна быть продолжена, при этом с целью предупреждения скелетных осложнений при бессимптомных костных метастазах в схему лечения включают препараты золедроновой кислоты (каждые 3 нед на протяжении 1 года). В ближайшем будущем альтернативой препаратам из группы бисфосфонатов в этих случаях могут стать деносумаб, торемифен, радий-223.

При проведении гормональной терапии РПЖ особое внимание необходимо уделять минимизации риска возникновения ассоциированных с ней побочных эффектов, а также повышению качества жизни больного. Перед назначением того или иного лекарственного средства следует проводить анализ потенциальных осложнений гормональной терапии; разъяснять пациенту схему предстоящего лечения и его возможные побочные эффекты; организовывать тренинги для пациентов; акцентировать внимание на изменении характера питания, необходимости физических нагрузок, а также использовать в практике интермиттирующий режим гормональной терапии, который обладает сопоставимой эффективностью с непрерывным приемом гормональных препаратов в отношении длительности беспрогрессивной и общей выживаемости и в то же время позволяет снизить риск развития побочных эффектов лечения и повысить качество жизни пациентов.

В практической деятельности достаточно удобна в применении шкала для оценки риска РПЖ (CARPA score), позволяющая правильно произвести выбор стратегии лечения для больного РПЖ. Она учитывает уровень ПСА, сумму Глисона, патоморфологические характеристики опухоли, количество позитивных биопсий и возраст больного. При оценке 0-2 балла (низкий риск) рекомендуется активное наблюдение за пациентом, 3-4 балла – оперативное лечение или лучевая терапия, 5-6 баллов – операция и/или облучение в сочетании с гормонотерапией, 7-10 баллов – гормонотерапия. Хочется верить, что дальнейшая разработка перспективных направлений в лечении пациентов с РПЖ (внедрение молекулярного стадирования заболевания, персонализация терапии, использование новых медикаментозных средств – антагонистов ГнРГ, в том числе для перорального применения, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, антиандрогенов) уже в ближайшем будущем позволит улучшить качество жизни и прогноз больных в данной группе.

Подготовил ***Антон Пройдак***

Здоров'я України

І.С. Миронюк, к.м.н., Ужгородський національний університет

Урогенітальний мікоплазмоз, викликаний Mycoplasma genitalium:

погляд на питання лікування в практиці лікаря

І.С. Миронюк

Відомо, що Mycoplasma genitalium є облігатним патогеном урогенітального тракту людини і беззаперечним збудником інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом (ІПСШ), як у чоловіків, так і у жінок [1]. Тому визначитися з показаннями до лікування урогенітального мікоплазмозу, викликаного саме M. genitalium, досить просто. Так, показаннями до призначення антибактеріальної терапії є підтверджена M. genitalium-інфекція будь-якої локалізації чи наявність M. genitalium у статевого партнера.

Вважається, що виявлення зазначеного мікроорганізму в особи навіть за відсутності клінічних проявів ураження урогенітального тракту вимагає лікування як цього пацієнта, так і всіх його статевих партнерів [2].

Починаючи з 1990-х рр., з моменту впровадження в клінічну практику виявлення M. genitalium методом полімеразної ланцюгової реакції, з'явилося багато наукових робіт щодо ролі M. genitalium у розвитку патології урогенітального тракту людини та методів лікування запальних уражень урогенітального тракту, зумовлених цим збудником [3-5].

Під час вибору тактики лікування урогенітального мікоплазмозу, викликаного M. genitalium, питання необхідності призначення адекватної антибактеріальної терапії перед лікарем не стоїть. Але питання вибору базового антибіотика, його дози і тривалості прийому залишається актуальним. Крім того, слід окремо розглядати питання застосування комплексного підходу до лікування пацієнта, а саме – необхідність та доцільність включення до схем терапії інших груп лікарських засобів, зокрема імуномодуляторів, ферментних препаратів та ін. Так, існує думка про те, що лікування урогенітального мікоплазмозу має бути комплексним і включати не лише засоби, які впливають на збудник, а й препарати, що стимулюють неспецифічну опірність організму [6].

За період вивчення різних груп антибіотиків, дозування та режимів їх призначення при лікуванні урогенітального мікоплазмозу накопичено досить велику кількість даних щодо їх ефективності. Узагальнену інформацію щодо переліку антибіотиків, режимів дозування і тривалості лікування урогенітального мікоплазмозу наведено в оглядовій роботі Н.Д. Хальневича [7] (табл.).

В останній час для лікування мікоплазменних інфекцій переважно використовуються антибіотики тетрациклінового ряду, макроліди та фторхінолони [8]. При виборі базового антибіотика для лікування усіх збудників ІПСШ загалом і M. genitalium зокрема лікарю необхідно орієнтуватися в першу чергу на рекомендації ВООЗ щодо критеріїв вибору антибактеріального препарату:

- ефективність не менше 95%;
- доступна ціна;
- добра переносимість і мала токсичність;
- можливість одноразового застосування;
- пероральний прийом;
- можливість застосування під час вагітності;
- повільний розвиток резистентності мікроорганізмів до засобів терапії.

Ефективність є найважливішим критерієм відбору схем лікування. Схеми з гарантією виліковування <95% необхідно використовувати з обережністю, тому що така терапія сприяє селекції стійких штамів і, таким чином, зменшує ефективність лікування пацієнтів у подальшому. Застосування схем лікування, ефективність яких нижча 85%, неприпустимо.

Ще одним важливим питанням при лікуванні ІПСШ є питання безпеки, яка залежить від ступеня токсичності застосовуваних лікарських засобів. Контингент хворих з ІПСШ нерідко схильний до зараження не одним, а кількома збудниками, що вимагає застосування кількох препаратів. Зараження може відбутися і на тлі вагітності, що змушує з особливою увагою ставитися до безпеки плода.

Питання доступності лікування зумовлено тим фактом, що ІПСШ належать до так званих соціопатологій, тобто захворювань, які мають не тільки медичне, а й соціальне значення. Тому лікування має бути ефективним незалежно від того, де воно проводиться (у центральному або периферичному лікувальному закладі), а також від того, до якого прошарку суспільства належить пацієнт.

Можливість одноразового використання та пероральний прийом є факторами, що зумовлюють комплаєнтність (прихильність до лікування) – зручність для пацієнта. Для окремих категорій хворих з низьким рівнем прихильності саме цей критерій відбору антибіотика необхідно розглядати як пріоритетний.

На сьогоднішній день на чільне місце виходить питання розвитку резистентності збудників ІПСШ до популярних засобів терапії, що призводить як до значного зниження ефективності лікування окремого пацієнта, так і до поширення резистентних до відомих антибіотиків штамів збудників ІПСШ, у тому числі M. genitalium.

Тривалий час «універсальними» антибіотиками для лікування урогенітальних мікоплазмозів вважалися тетрацикліни, які демонстрували високу ефективність як in vitro, так і in vivo [9-12]. Препарати зазвичай добре переносяться, рідко викликають алергічні реакції та токсичні ефекти. Як недолік слід розцінити неможливість їх використання для лікування вагітних і дітей. Необхідно пам'ятати, що тетрациклінові препарати слід з обережністю призначати в літній сезон через імовірність фотодинамічних реакцій, а також не поєднувати тетрацикліни із засобами, які викликають їх інактивацію, а саме з препаратами кальцію, заліза, антацидами, молочними продуктами та ін. При тривалому використанні препарати тетрациклінового ряду можуть спричиняти дисбактеріози і кандидози. Найбільш популярним і застосовуваним препаратом із групи тетрациклінів є доксициклін. Він краще, ніж тетрациклін, всмоктується при прийомі всередину, вживання їжі не впливає на його біодоступність; препарат характеризується в 2-3 рази більш тривалим періодом напіввиведення, забезпечує більш високі тканинні концентрації діючої речовини, краще переноситься пацієнтами [13]. Проте в останні роки з'явилося багато публікацій щодо низької ефективності препаратів доксицикліну саме при урогенітальних запальних ураженнях, зумовлених M. genitalium.

Так, результати низки клінічних досліджень ефективності 7-денного курсу доксицикліну при уретритах, викликаних M. genitalium, показали повне виліковування в середньому лише в 31% випадків [14-16]. В той же час саме доксициклін входить до першої лінії препаратів, рекомендованих Центрами з контролю і профілактики захворювань США (CDC) при синдромному веденні чоловіків та жінок із запальними ураженнями органів сечостатевого тракту [17]. Крім того, доксицикліну моногідрат по 100 мг 2 рази на добу протягом 10 днів рекомендовано як препарат вибору для лікування запальних захворювань урогенітальної сфери, викликаних M. genitalium, у останніх російських клінічних рекомендаціях з ведення хворих з ІПСШ та урогенітальними інфекціями (2012) [8].

Зважаючи на те що препарати доксицикліну є відносно недорогими, а у випадку застосування моногідрату – ще й досить безпечними, призначення при урогенітальному мікоплазмозі, викликаному M. genitalium, доксицикліну моногідрату по 100 мг 2 рази на добу протягом 10 днів є доречним в якості першої лінії антибактеріальної терапії, особливо у пацієнтів з гострими явищами запальних уражень нижніх відділів сечостатевої системи та першим епізодом ІПСШ в анамнезі. Не слід забувати про обмеження застосування препаратів тетрациклінового ряду під час вагітності та у дітей.

Серед макролідних антибіотиків найбільш популярними для лікування урогенітального мікоплазмозу, викликаного M. genitalium, на сьогоднішній день є азитроміцин та джозаміцин.

Що стосується ефективності використання азитроміцину в дозі 1 г одноразово для лікування M. genitalium (табл.), за останні роки накопичилося досить багато даних. Одним із найбільш відомих досліджень з порівняння ефективності доксицикліну та азитроміцину є рандомізоване дослідження, проведене на базі відділення інфекційних хвороб Медичного центру Університету Міссісіпі (м. Джексон, США) [14]. Саме на результати цього дослідження посилаються більшість спеціалістів, які займаються вивченням ефективності різних схем лікування урогенітального мікоплазмозу. Результати лікування 78 чоловіків з уретритом, викликаним M. genitalium, азитроміцином 1 г одноразово або 100 мг доксицикліну 2 рази на добу протягом 7 днів свідчать про вищу ефективність саме азитроміцину. Хоча інше рандомізоване дослідження продемонструвало клінічну ефективність азитроміцину 1 г одноразово лише 66,7% (у групі пацієнтів, які приймали доксициклін 7 днів за загальноприйнятою схемою, клінічна ефективність становила 74,5%) [18]. Низка інших досліджень показала, що використання азитроміцину в дозі 1 г одноразово для лікування чоловіків та жінок з позитивними результатами аналізів на M. genitalium забезпечувало частоту клінічного одужання у 79-87% епізодів [19, 20]. У будь-якому випадку клінічна ефективність азитроміцину у дозі 1 г одноразово не відповідає вимогам критеріїв ВООЗ щодо вибору антибактеріального препарату за показником ефективності (не менше 95%). В той же час саме

Таблиця. Антибіотики, які застосовуються у лікуванні урогенітального мікоплазмозу

Препарат	Режим дозування	Мінімальна тривалість лікування
Тетрациклін	0,5 г 4 рази на добу	7 діб
Доксициклін	0,1 г 2 рази на добу	7 діб
Міноциклін	0,1 г 2 рази на добу	7 діб
Еритроміцин*	0,5 г 4 рази на добу	7 діб
Кларитроміцин*	0,25 г 2 рази на добу	7 діб
Спіраміцин*	3 млн ОД 3 рази на добу	7 діб
Рокситроміцин*	0,15 г 2 рази на добу	7 діб
Джозаміцин*	0,5 г 2-3 рази на добу	7 діб
Мідекаміцин*	0,4 г 3 рази на добу	7 діб
Азитроміцин*	1,0 г	одноразово
Офлоксацин**	0,2 г 2 рази на добу	7 діб
Левофлоксацин**	0,5 г 1 раз на добу	7 діб
Моксифлоксацин**	0,4 г 1 раз на добу	7 діб
Гентаміцин***	0,08 г 2 рази на добу в/м	7 діб

*препарат пригнічує більшість штамів Ureaplasma urealyticum і M. genitalium, неефективний або малоефективний при інфекції Mycoplasma Hominis;
**препарат пригнічує більшість штамів M. hominis і деякі штами M. genitalium, при інфекції U. urealyticum малоефективний;
***чутливість досить варіабельна у різних штамів мікоплазм.

одноразовий прийом азитроміцину є дуже зручним для пацієнтів і має найвищий рівень комплаєнтності. Саме тому ця методика терапії є найбільш популярною в схемах синдромного підходу до лікування пацієнтів із синдромом «виділення з уретри» у чоловіків та «вагінальних виділень» у жінок [21].

Відносно низька клінічна та мікробіологічна ефективність азитроміцину в режимі лікування 1 г одноразово багатьма дослідниками пояснюється наростанням резистентності окремих штамів збудників ІПСШ (в тому числі і M. genitalium) до антимікробних препаратів групи макролідів. Така резистентність штамів M. genitalium розвивається в штамах, що містять 23sRNA генну мутацію [22-24]. Цікавим є той факт, що в останній час з'являється дедалі більше доказів того, що саме одноразове застосування азитроміцину для лікування уражень урогенітального тракту, викликаних патогенними мікоплазмами, є причиною появи цієї мутації, яка зумовлює стійкість збудників до антибактеріальних препаратів групи макролідів [25-26]. Зважаючи на те що в Україні вивчення резистентності циркулюючих в країні штамів збудників ІПСШ до різних груп антибактеріальних препаратів в останній час системно не проводиться, а також досить широко в клінічній практиці застосовувалися схеми одноразового лікування азитроміцином, зазначена інформація щодо наростання резистентності збудників ІПСШ до макролідів має насторожувати практикуючих лікарів при виборі схеми базової антибактеріальної терапії пацієнтів з ІПСШ.

У той самий час накопичені дослідниками дані щодо ефективності азитроміцину для лікування пацієнтів з виявленим інфікуванням M. genitalium в пролонгованих курсах терапії свідчать про значно кращі результати. Вже при режимі призначення азитроміцину за схемою 1 г в перший день та повторно 1 г через 5-7 днів ерадикація M. genitalium спостерігалася у 74% випадків [27].

На сьогодні найбільш ефективною схемою призначення азитроміцину для лікування урогенітального мікоплазмозу, асоційованого з M. genitalium, вважається тривалий курс: 0,5 г у 1-й день та по 0,25 г на добу протягом 4 днів. Дослідники вважають, що саме таке дозування азитроміцину не викликає антимікробної резистентності збудника до макролідів [27, 28]. Використання продовженого 5-денного режиму терапії азитроміцином після встановленої неефективності лікування доксициклін підвищує частоту одужання до 96% випадків [28]. Але отримати такий високий результат ефективності цієї схеми лікування урогенітальних патологій, викликаних M. genitalium, можливо лише за умови відсутності у пацієнтів штамів збудника, який є резистентним до макролідів, що прогнозувати у практиці лікаря досить важко.

В схемах лікування урогенітальних мікоплазмозів також може використовуватися інший макролід – джозаміцин. Найбільш відомим рекомендованим режимом призначення джозаміцину при урогенітальних запальних захворюваннях, викликаних M. genitalium, є 0,5 г препарату 3 рази на добу протягом 7 днів (табл.). Але на сьогодні більшість науковців та дослідників рекомендують продовження курсу лікування до 10 днів, що знайшло своє відображення і в останніх російських клінічних рекомендаціях [8]. Серед наукових досліджень оцінки ефективності та безпечності джозаміцину при урогенітальних інфекціях, асоційованих з M. genitalium, заслуговує на увагу відкрите багатоцентрове не порівняльне дослідження «Оценка эффективности джозамицина при УГИ, ассоциированных с M. genitalium, в РФ», яке показало як клінічну, так і бактеріологічну ефективність джозаміцину (по 0,5 г всередину 3 рази на добу протягом 10 днів) у чоловіків з негонококовим уретритом та у жінок із цервіцитом, викликаними M. genitalium – 96% [29].

Важливим аспектом призначення джозаміцину є можливість його застосування у вагітних жінок [30]. Висока ефективність (91,5%) і відмінна переносимість (побічних ефектів не зареєстровано) джозаміцину були, зокрема, продемонстровані в дослідженні, яке включало 47 вагітних жінок (термін вагітності 24-32 тиж) зі змішаною хламідійно-уреаплазменною інфекцією [31]. У 2001 р. джозаміцин було рекомендовано Європейським керівництвом з ІПСШ для лікування хламідійної інфекції у вагітних. Російські клінічні рекомендації 2012 р. розглядають саме джозаміцин як препарат вибору для лікування вагітних жінок з діагностованою M. genitalium – по 0,5 г 3 рази на добу протягом 10 днів.

Альтернативними препаратами є фторхінолони, а саме левофлоксацин та офлоксацин. Вивчення ефективності препаратів цієї групи щодо мікоплазм показало, що найбільш ефективним є левофлоксацин [32]. Окремі дослідження ефективності фторхінолонів вказують на непогані результати їх використання при урогенітальних інфекціях, у тому числі і M. genitalium [33-35]. Але більшість науковців вважають, що зазначені препарати необхідно розглядати в якості альтернативних за наявності протипоказань до призначення доксицикліну або макролідів [8, 36].

Окремо необхідно розглянути місце моксифлоксацину в лікуванні урогенітального мікоплазмозу, зумовленого M. genitalium. Досвід вивчення ефективності моксифлоксацину у чоловіків та жінок при ураженні M. genitalium не великий, але всі дослідники вказують на його високу ефективність [37, 38]. При невдачі ерадикації M. genitalium іншими схемами лікування європейські спеціалісти рекомендують використовувати моксифлоксацин по 0,4 г на добу протягом 10 днів, але через ризик швидкого розвитку резистентності та побічних ефектів ця терапія є виключно альтернативною [39].

> **Ефективність є найважливішим критерієм відбору схем лікування. Схеми з гарантією виліковування <95% необхідно використовувати з обережністю, тому що така терапія сприяє селекції стійких штамів і, таким чином, зменшує ефективність лікування пацієнтів у подальшому. Застосування схем лікування, ефективність яких нижча 85%, неприпустимо**

Інші схеми терапії, які були представлені в таблиці, на сьогодні в лікуванні урогенітальних запальних процесів, зумовлених M. genitalium, практично не розглядаються.

Зазвичай при призначенні лікування конкретному пацієнту, у якого в процесі лабораторного обстеження виявлено M. genitalium, лікар повинен не лише орієнтуватися на дані різноманітних досліджень щодо ефективності того чи іншого режиму антибактеріальної терапії, а й враховувати індивідуальні особливості пацієнта. І хоча системних досліджень з доведеною ефективністю застосування в комплексному лікуванні урогенітального мікоплазмозу імуномодуляторів, ферментних препаратів тощо немає, рішення щодо їх призначення приймає лише лікар, враховуючи особливості конкретного пацієнта.

Але необхідно пам'ятати, що більшість невдач у лікуванні урогенітальних мікоплазмозів пов'язані з:

- використанням неадекватної антибіотикотерапії;
- порушенням режиму лікування;
- прийомом під час антибіотикотерапії алкоголю, а також несумісних лікарських засобів або харчових продуктів (див. характеристику тетрациклінів);
- відновленням статевих контактів з нелікованим партнером; наявністю у пацієнта інших ІПСШ (трихомоніазу та інших) або ендогенної інфекції сечостатевого тракту (пієлонефрити та ін.).

Саме індивідуальний комплексний підхід до призначення терапії для кожного пацієнта на основі науково-обґрунтованих методик є запорукою успішного лікування урогенітального мікоплазмозу, асоційованого з M. genitalium.

Література

1. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними. 2006-2015 гг. / ВОЗ, Женева – 2006.
2. Курбанова А.А. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации / А.А. Курбанова, М.Р. Рахматулина // Vestn. Dermatol. Venerol. – 2009. – № 3. – С.78-83.
3. Jensen J.S., Orsum R., Dohn B. et al. Mycoplasma genitalium: a cause of male urethritis? // Genitourin. Med. – 1993. – № 69. – P. 265-369.
4. Taylor-Robinson D., Horner P.J. The role of Mycoplasma genitalium in nongonococcal urethritis // Sex. Transm. Infect. – 2001. – № 77. – P. 229-331.
5. Horner P.J., Gilroy C.B., Thomas B.J. et al. Association of Mycoplasma genitalium with acute nongonococcal urethritis // Lancet. – 1993. – № 342. – P. 582-585.
6. Прилепская В.Н., Абуд И.Ю. Урогенитальный микоплазмоз. Тезисный доклад. – М., 2001. – С. 21-23.
7. Хилькевич Н.Д. К вопросу о генитальных микоплазменных инфекциях / Н.Д. Хилькевич // Военная медицина. – 2012. – № 2.– С. 128-133.
8. Кубанова А.А. и соавт. Клинические рекомендации. – М.: Деловой Экспресс, 2012. – 112 с.
9. Дискутабельные вопросы клинического значения генитальных микоплазм / Кисина В.И., Прилепская В.Н., Соколовский Е.В. и др. // Клин. дерматология и венерология. – 2005. – № 4. – С.120-125.
10. К вопросу о роли микоплазм в урогенитальной патологии / Прилепская В.Н., Кисина В.И., Соколовский Е.В. и др. // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 31-38.
11. Mycoplasma genitalium in males with nongonococcal urethritis: prevalence and clinical efficacy of eradication / D. Gambini, I. Decleva, L. Lupica et al. // Sex Transm. Dis. – 2000. – Vol. 27, № 4. – P. 226-229.
12. Mucopurulent cervicitis and Mycoplasma genitalium / L.E. Manhart, C.W. Critchlow, K.K. Holmes et al. // J. Infect.Dis. – 2003. – Vol. 187, № 4. – P. 650-657.
13. Сухорукова М.В. Особенности диагностики и лечения Mycoplasma genitalium-ассоциированых инфекций у мужчин. Современные подходы к терапии / М.В. Сухорукова, А.В. Гущин, Д.Л. Вознесенский и др. // Фарматека. – 2008. – Спецвыпуск: Урология, № 1. – С. 22-28.
14. Mena L.A., Mroczkowski T.F., Nsuami M., Martin D.H. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of Mycoplasma genitalium-positive urethritis in men / Clin Infect Dis. Jun. – 2009. – № 48(12) – P. 1649-1654.
15. Schwebke J.R., Rompalo A., Taylor S. et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens – a randomized clinical trial / Clin Infect Dis. – Jan. – 2011. – № 52(2) – P. 163-170.
16. Manhart L.E., Gillespie C.W., Lowens M.S. et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial / Clin Infect Dis. – Apr 2013. – № 56(7). – P. 934-942.
17. Workowski K.A., Berman S. (2010) Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 59: 1-110.
18. Schwebke J.R. et al. Re-Evaluating the Treatment of Nongonococcal Urethritis: Emphasizing Emerging Pathogens – A Randomized Clinical Trial / Clin. Infect Dis. – 2011. – № 52(2). – P. 163-170.
19. Bjornelius E., Anagrius C., Bojs G., Carlberg H., Johannisson G. et al. Antibiotic treatment of symptomatic Mycoplasma genitalium infection in Scandinavia: a controlled clinical trial / Sex Transm Infect. – 2008. – № 84. – P. 72-76.
20. Jernberg E., Moghaddam A., Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of Mycoplasma genitalium infection: an open study / Int J STD AIDS. – 2008. – № 19. – P. 676-679.
21. Guidelines for the management of sexually transmitted infections (Руководство по лечению инфекций, передающихся половым путем). ВОЗ. Женева. 2003. – 91 с.
22. Sena A.C., Lensing S., Rompalo A., Taylor S.N., Martin D.H., Lopez L.M. et al. Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, and Trichomonas vaginalis infections in men with nongonococcal urethritis: predictors and persistence after therapy / Journal of Infectious Diseases. – 2012. – № 206(3). – P. 357-65.
23. Manhart L.E., Gillespie C.W., Lowens M.S., Khosropour C.M., Colombara D.V., Golden M.R. et al. Standard Treatment Regimens for Nongonococcal Urethritis Have Similar but Declining Cure Rates: A Randomized Controlled Trial / Clinical Infectious Diseases. – 2013. – № 56(7). – P. 934-42.
24. Schwebke J.R., Rompalo A., Taylor S., Sena A.C., Martin D.H., Lopez L.M. et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens – a randomized clinical trial / Clinical Infectious Diseases. – 2011. – № 52(2). – P. 163-70.
25. Anagrius C., Lore B., Jensen J.S. Treatment of Mycoplasma genitalium. Observations from a Swedish STD Clinic. PLoS ONE. – 2013. – № 8(4) – e61481.
26. Bradshaw C.S., Jensen J.S., Tabrizi S.N., Read T.R., Garland S.M., Hopkins C.A. et al. Azithromycin failure in Mycoplasma genitalium urethritis / Emerging Infectious Diseases. – 2006. – № 12(7). – P. 1149-1152.
27. Jernberg E., Moghaddam A., Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of Mycoplasma genitalium infection: an open study / Int. J. STD AIDS. – 2008. – № 19. – P. 676-679.
28. Bjornelius E., Anagrius C., Bojs G., Carlberg H., Johannisson G., Johansson E. et al. Antibiotic treatment of symptomatic Mycoplasma genitalium infection in Scandinavia: a controlled clinical trial / Sexually Transmitted Infections. – 2008. – № 84(1). – P. 72-76.
29. Гущин А.Е. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной Mycoplasma genitalium, с помощью методов ПЦР и НАСБА в реальном времени / А.Е. Гущин, О.А. Бурцев., П.Г. Рыжих и соавт. // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 4. – С. 58-63.
30. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Olsen J. et al. A case control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleadomycin and josamycin / Acta Obstet Gynecol Scand. – 2000. – № 79(3). – P. 234-237.
31. Юцковский А.Д. К проблеме урогенитальных инфекций у беременных: опыт лечения вильпрафеном / А.Д. Юцковский, Я.А. Юцковская, Е.А. Ивашков // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 6. – С. 67-70.
32. Руденко М.А. Применение Локсофа в терапии урогенитального микоплазмоза у мужчин / Здоровье мужчины. – 2005. – № 1. – С. 35-39.
33. Немченко О.И., Уварова Е.В. Урогенитальный микоплазмоз (обзор литературы) // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 9-16.
34. Раковская И.В. Микоплазмы и микоплазменные инфекции // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2008. – № 5. – С. 60-65.
35. Савичева А.М., Башмакова М.А. Генитальные микоплазмы и вызываемая ими патология // Леч. врач. – 2008. – № 11. – С. 11-16.
36. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2014 / Kimberly A. Workowski, MD; Gail Bolan, MD et al. – 2014. – 270 p.
37. Bebear C.M., de Barbeyrac B., Pereyre S., Renaudin H., Clerc M., Bebear C. Activity of moxifloxacin against the urogenital mycoplasmas Ureaplasma spp., Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis / Clinical Microbiology & Infection. – 2008. – № 14(8). – P. 801-805.
38. Hamasuna R., Jensen J.S., Osada Y. Antimicrobial susceptibilities of Mycoplasma genitalium strains examined by broth dilution and quantitative PCR / Antimicrobial Agents & Chemotherapy. – 2009. – № 53(11). – P. 4938-4939.
39. Ross J.D., Jensen J.S. Mycoplasma genitalium as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing, and treatment / Sex Transm Infect. – 2006. – № 82. – P. 269-271.

М.І. Ухаль, д.м.н., професор, Одеський національний медичний університет; **Р.В. Габчак**, к.м.н., санаторій «Трускавець», м. Трускавець

Метафілактика уролітіазу шляхом поєднаного використання фіто- і бальнеопитної терапії

Сучасні методи лікування хворих з каменями нирок і сечоводів, ускладненими інфекційно-запальним процесом, у більшості випадків дозволяють позбавити пацієнта від каменів [1, 2]. Разом із тим неадекватне протирецидивне лікування хворих у післяопераційному періоді (метафілактика) може призвести до прогресування хронічного інфекційно-запального процесу в нирках, порушення кровообігу та функції нирок і стати основною причиною рецидиву сечокам'яної хвороби (СКХ) [3-5]. З огляду на цей факт метафілактика хворих із каменями нирок і сечоводів є невід'ємною складовою лікування після видалення каменів або після їх самостійного відходження із сечоводів [6, 7].

Встановлено, що метафілактика хворих після видалення каменів з нирок або сечоводів має починатися уже з перших днів після операції і тривати аж до досягнення стійкої ремісії упродовж не менше 3-4 років [8]. Основним завданням метафілактики є боротьба із запальним процесом у нирках і сечових шляхах, а також проведення заходів, спрямованих на відновлення гемо- і уродинаміки [9, 10], підтримку оптимальних показників фізико-хімічного стану сечі. У попередніх роботах нами встановлено, що протягом першого року після видалення каменів з нирок або сечоводу у 40% пацієнтів без проведення реабілітаційного лікування спостерігалося загострення інфекційно-запального процесу в нирках і сечових шляхах [9, 11, 12]. При цьому рецидив сечокам'яної хвороби було виявлено в 11% пацієнтів. Таким чином, підвищення ефективності сучасних медикаментозних і немедикаментозних методів метафілактики СКХ є актуальним завданням профілактичного напряму медицини.

Для підвищення ефективності лікування хворих з уролітіазом, ускладненим хронічним пієлонефритом, нами проведено дослідження щодо поєднання в протирецидивному лікуванні використання мінеральної води «Нафтуся» і комплексного фітопрепарату Канефрон® Н. Вирішуючи питання про доцільність призначення Канефрону Н у комплексі з «Нафтусею», ми розраховували на їх синергічну, а також взаємодоповнюючу дію. Доведено, що речовини, які входять до складу Канефрону Н, чинять антибактеріальну, спазмолітичну та протизапальну дію на органи сечової системи, зменшують проникність капілярів нирок, мають діуретичний ефект, поліпшують функцію нирок, потенціюють ефект антибактеріальної терапії [26-28]. Важливим аргументом на користь застосування Канефрону Н є його здатність підвищувати pH сечі до фізіологічно оптимальних значень і пригнічувати патологічну кристалізацію сечі. Лікувальні властивості мінеральної води «Нафтуся» зумовлені сечогінним ефектом, нормалізацією обміну сечової кислоти, відновленням кровообігу в нирках та pH сечі, а також імуномодулюючою дією на захисні ланки організму [31, 32].

Таким чином, метою нашого дослідження було підвищення ефективності післяопераційної реабілітаційної терапії хворих на сечокам'яну хворобу шляхом поєднання використання Канефрону Н та бальнеопитної терапії слабо мінералізованою водою «Нафтуся».

Під нашим спостереженням перебувало 72 хворих з уролітіазом, ускладненим хронічним пієлонефритом після видалення конкрементів. Вік пацієнтів становив від 22 до 68 років (середній вік 49 років). Залежно від обраної схеми метафілактики всіх хворих було поділено на 2 групи: основну (n=42), в якій пацієнти отримували під час санаторного етапу терапії Канефрон® Н по 2 таблетки 3 рази на добу і продовжували його прийом протягом 3 місяців після завершення санаторного лікування разом із мінеральною водою «Нафтуся» (упродовж 24 діб), і групу порівняння (n=30), в якій хворим було призначено лікування тільки мінеральною водою «Нафтуся» протягом періоду перебування в санаторії (24 доби).

Ефективність запропонованих методик лікування оцінювали за станом ниркового кровообігу, діурезу та біохімічних показників сечі на початку лікування, на 12-ту та 23-тю добу. При дослідженні осаду сечі у всіх хворих основної та порівняльної групи до початку комплексного лікування виявлено лейкоцитурію, протеїнурію, бактеріурію та сольові кристали.

Упродовж лікування відзначено покращення майже всіх показників роботи нирок в обох групах, але швидкість та ступінь позитивних змін суттєво різнилися. В результаті досліджень змін лейкоцитурії у хворих основної та порівняльної груп протягом санаторно-курортного лікування на курорті Трускавець встановлено, що на 23-ту добу зменшення кількості лейкоцитів до нормальної величини спостерігалося у 95,9% хворих основної групи і лише у 68,8% пацієнтів порівняльної групи.

Результати досліджень лейкоцитурії у хворих основної та порівняльної груп протягом санаторно-курортного лікування на курорті Трускавець наведено на рисунку 1.

При цитохімічному дослідженні осаду сечі до початку лікування встановлено, що патогенні мікроорганізми виявлялися практично у всіх хворих не тільки в осаді сечі, а й у фаголізосомах лейкоцитів. Це свідчить про значні порушення завершеності фагоцитозу та зниження активності цієї важливої ланки

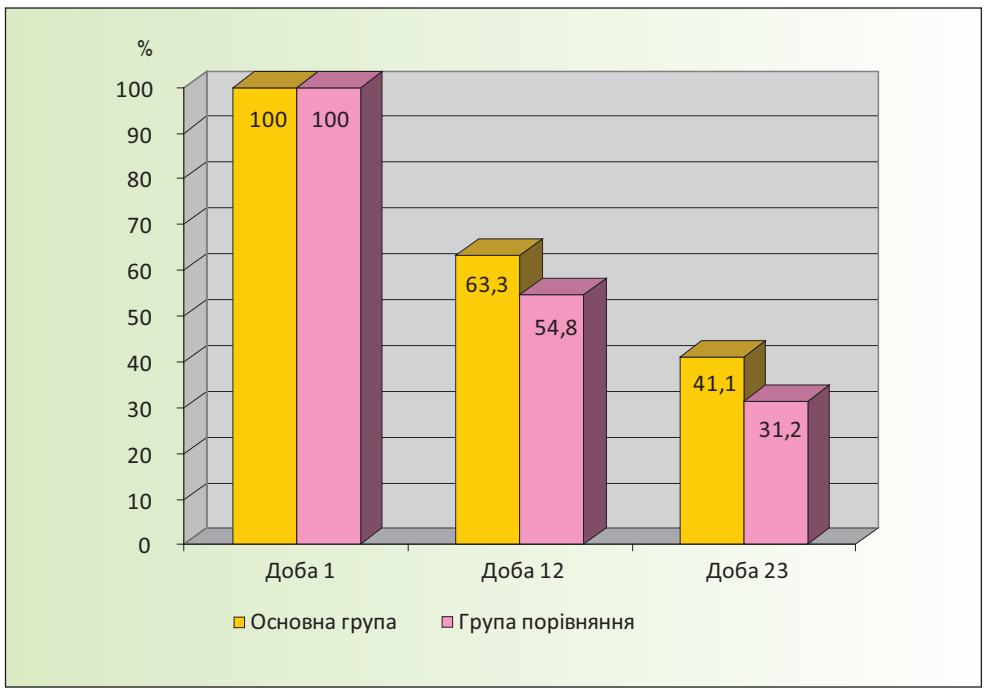


Рис. 1. Зміни лейкоцитурії у хворих основної та порівняльної груп протягом санаторно-курортного лікування на курорті Трускавець

Таблиця. Зміни рівня сечової кислоти та pH

Параметри дослідження	До початку лікування у хворих основної групи та групи порівняння	На 12-ту добу	
		Основна група	Група порівняння
Сечова кислота крові в мкмоль/л (норма 238,0-506,0)	490,0±40,0	230,0±21,0*	280,0±24,0*
Сечова кислота сечі в мкмоль/л	6,89±2,03	3,21±2,031,08*	4,2±1,0
pH сечі	5,2±0,2	6,8±0,1	6,0±0,2

* Різниця статистично достовірна порівняно з дослідженнями до початку лікування (p<0,05).

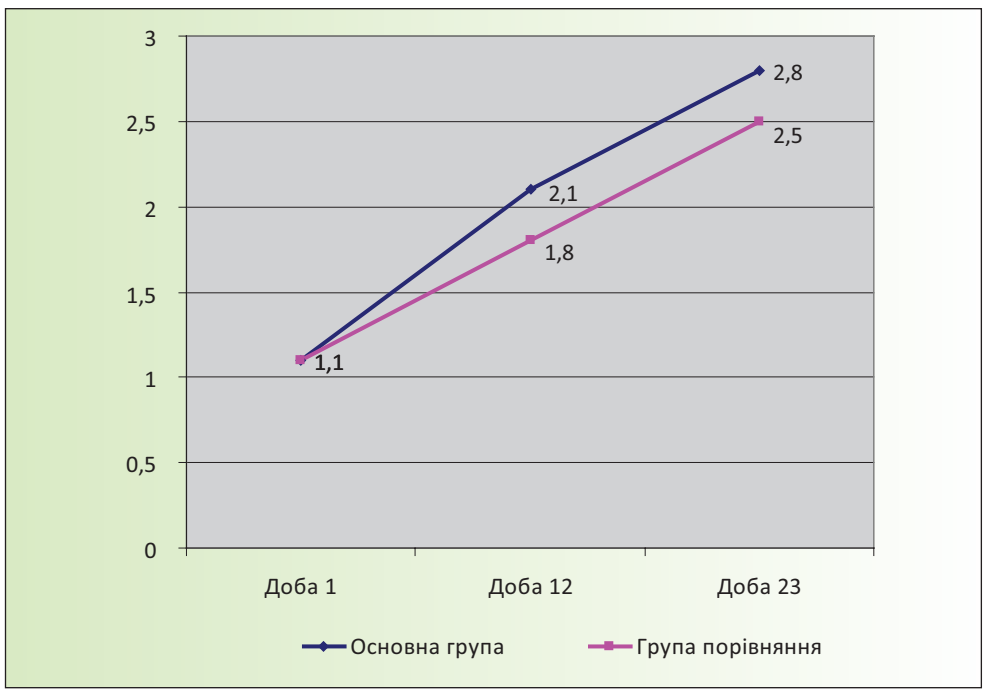


Рис. 2. Зміни добового діурезу (л/доба)

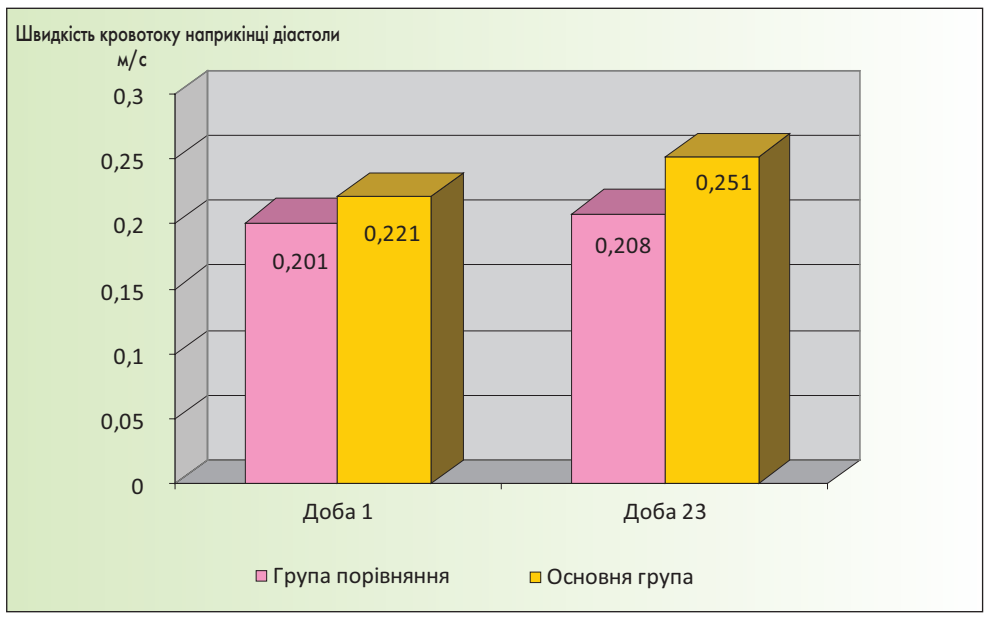


Рис. 3. Стан артеріального кровотоку

неспецифічного протимікробного захисту. Так, інтенсивність фагоцитозу до початку лікування у хворих основної та порівняльної груп у середньому становила 48±4,8%. На 12-ту добу дослідження у хворих основної групи кількість живих мікроорганізмів в осаді сечі значно зменшувалась. При цьому інтенсивність фагоцитозу в основній групі підвищувалась до 65±3,8% (p≤0,01), а живих мікроорганізмів у фаголізосомах лейкоцитів практично не виявляли. У хворих групи порівняння інтенсивність фагоцитозу на 12-ту добу не перевищувала 52±5,1%. На 23-ту добу досліджень у хворих основної групи живі мікроорганізми в осаді сечі практично не виявлялися, а інтенсивність фагоцитозу становила 72±4,1%. У свою чергу, у хворих групи порівняння живі мікроорганізми в осаді сечі виявляли у 39%, а інтенсивність фагоцитозу становила 63±3,9% (p≤0,01). Порівняльні дослідження змін діурезу, сечової кислоти в крові та pH сечі протягом лікування на курорті показали, що використання мінеральної води «Нафтуся» у комплексі з Канефроном Н сприяє більш ефективному зниженню рівня сечової кислоти в крові, підвищує діурез та pH сечі. Слід зазначити, що у пацієнтів основної групи з використанням комплексного лікування достовірне підвищення добового діурезу (л/доба) досягається вже в ранні терміни дослідження, що показано на рисунку 2.

Результати порівняльних досліджень змін у крові і сечі рівня сечової кислоти та pH у хворих основної групи та групи порівняння наведено в таблиці.

В основній групі виявлено більш значне зниження рівня сечової кислоти в крові та сечі, ніж у групі порівняння. Крім того, включення Канефрону Н до бальнеотерапії сприяло зниженню рівня кислотності сечі, що є позитивним фактором при лікуванні уролітіазу, пов'язаного з порушенням уратного обміну.

При ультразвуковому дослідженні нирок у хворих основної та порівняльної груп до початку санаторного лікування в мисках і особливо в чашках виявляли значну кількість кристалізованих солей і мікролітів розміром від 1 до 1,5 мм. На 23-ту добу лікування кристалізованих солей та мікролітів у нирках у хворих основної групи практично не виявлено. У хворих порівняльної групи кристали солей у ниркових мисках і чашках виявлено у 5 із 20 хворих (25,0±2,3%). Таким чином, тільки в основній групі вдалося досягти повного припинення кристалурії.

Крім того, встановлено, що санаторне лікування хворих на сечокам'яну хворобу з використанням тільки слабо мінералізованої води «Нафтуся» поліпшує гемодинамічні показники кровотоку в нирках у набагато пізніші терміни дослідження, і виразність цих гемодинамічних змін дещо нижча, ніж при комплексній терапії з використанням Канефрону Н. Це показано на прикладі дослідження артеріального кровотоку (рис. 3.)

Таким чином, покращення ниркового кровообігу на 23-ту добу в основній групі, яка отримувала комплексне лікування з включенням препарату Канефрон® Н, становило 13,6%, у групі порівняння – лише 3,5%.

При дослідженні ефективності реабілітаційно-відновлювальної терапії у віддалені терміни (протягом року) загострення хронічного пієлонефриту виявлено у 4 хворих (9,5%) основної групи та у 9 пацієнтів (30%) групи порівняння. Рецидиву утворення сечових каменів не було відзначено в жодній із груп, що пов'язано з необхідністю більш тривалого спостереження за більшими групами пацієнтів.

Таким чином, можна стверджувати, що комплексне санаторно-курортне лікування хворих на уретеролітіаз, ускладнений хронічним пієлонефритом, з використанням Канефрону Н разом зі слабо мінералізованою водою «Нафтуся» більш ефективне порівняно із застосуванням тільки мінеральної води «Нафтуся». Такий ефект досягається шляхом сумарного сечогінного, протизапального, антимікробного та гемодинамічного впливу комплексної терапії.

Література

1. Дзюрак В.С., Возіанов С.О. Сечокам'яна хвороба // Мистецтво лікування. – 2004. – № 7. – С. 72-76.
2. Колпаков И.С. Мочекаменная болезнь. – М.: Издательский центр «Академия», 2006. – С. 109-123.
3. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. – СПб.: Питер, 2000. – 384 с.
4. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Философова Е.В. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью // РМЖ. – 2004. – Том 12. – № 8. – С. 22-25.
5. Переверзев А.С., Россихин В.В., Ильюхин Ю.А. Камни почек и мочеточников. – Харьков: ООО «С.А.М.», 2004. – 224 с.
6. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Саенко В.С. Принципы метафилактики мочекаменной болезни в период послеоперационного наблюдения. – Врач. – 2007. – № 2. – С. 24-27.
7. Саенко В.С., Руденко В.И. Роль амбулаторного наблюдения больных МКБ в послеоперационном периоде. Актуальные вопросы современной урологии. – Астрахань, 2007. – С. 124-129.
8. Черненко В.В. Мочекаменная болезнь: пути усовершенствования противорецидивного лечения // Здоров'я України. – 2007. – № 18. – С. 62-63.
9. Пасечніков С.П., Сайдакова Н.О., Ухаль М.І., Габчак Р.В., Царенко В.Л. Використання санаторно-курортного лікування в профілактиці рецидивів у хворих на сечокам'яну хворобу // Матеріали першого з'їзду асоціації урологів України, 16-18 березня. – Одеса, 2010. – С. 235-236.
10. Ухаль М.І., Габчак Р.В., Стасюк Т.В. Комплексний підхід до реабілітаційно-відновлювального лікування на курорті Трускавець хворих з довготривалим терміном оклюзії сечоводів каменем // Актуальні питання сучасної урології, сексології та андрології, 19-20 жовтня, м. Яремче, 2012 р. – С. 31-32.
11. Ухаль М.І., Габчак Р.В. Використання препарату Канефрон у пацієнтів із сечокам'яною хворобою в комплексі з санаторно-курортним лікуванням // Здоровье мужчины. – 2010. – № 4. – С. 117-121.
12. Ухаль М.И., Маломуж О.И., Габчак Р.В., Лунга Ю.Н. Современные возможности фитотерапии в послеоперационном реабилитационном лечении больных уролитиазом, осложненным хроническим пиелонефритом // Урология, андрология, нефрология (материалы научно-практической конференции-2013, 30-31 мая, г. Харьков), 2013. – С. 196-200.

А.М. Сытенко, к.м.н., ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Инновации в урологии: устранение доброкачественной простатической обструкции посредством фотоселективной лазерной вапоризации

Гиперплазия парауретральных желез, гистологические признаки которой можно выявить у мужчины уже в возрасте 40 лет, способна со временем приводить к различным нарушениям мочеиспускания. Одним из них является инфравезикальная обструкция или, что более точно отражает сущность расстройства, доброкачественная простатическая обструкция (ДПО) – состояние, характеризующееся увеличением сопротивления оттоку мочи из мочевого пузыря вследствие сужения просвета уретры разрастающимися аденоматозными узлами (органический компонент) (рис. 1) и повышения тонуса гладкомышечных элементов шейки мочевого пузыря, предстательной железы и уретры (динамический компонент).

А.М. Сытенко

Субъективно ДПО проявляется ослаблением струи мочи, необходимостью напрягаться при мочеиспускании, ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря. Объективно – снижением максимальной скорости мочеиспускания (Q_{max}) <15 мл/с, наличием остаточной мочи (ОМ) >30 см^3 в сочетании с увеличением объема предстательной железы ($V_{пр.}$) >30 см^3.

У большинства пациентов в течение продолжительного времени на динамический компонент ДПО можно эффективно влиять при помощи уроселективных α-адреноблокаторов. Тем не менее прогрессивное увеличение опухолевых узлов снижает восприимчивость к такого рода лечению, делая их удаление единственно возможным способом восстановления нормальной скорости мочеиспускания. С этой целью предлагаются различные трансуретральные методики, в том числе пользующаяся наибольшей популярностью и ставшая золотым стандартом электрорезекция. Однако даже она имеет ряд ограничений и не лишена недостатков. Наиболее существенный – необходимость использовать для ирригации не проводящую электрический ток жидкость. Ее попадание в системный кровоток через поврежденные в процессе процедуры венозные синусы сопряжено с риском развития угрожающего жизни состояния – ТУРП-синдрома, проявляющегося гиперволемией, нарушением электролитного баланса, гипонатриемией, гипераммониемией, гипотермией. Установлено, что при трансуретральной резекции простаты (ТУРП) всасывание ирригационной жидкости через венозные синусы происходит со скоростью около 20 мл/мин. Таким образом, вероятность возникновения ТУРП-синдрома зависит от продолжительности операции, на которую, в свою очередь, прямо влияют размер предстательной железы, необходимость прерывать процедуру для отмывания фрагментов резицированной ткани, интенсивность интраоперационного кровотечения. Указанные факторы вызывают необходимость поиска альтернативных методов хирургической коррекции ДПО.

Одним из претендентов на эту роль является фотоселективная лазерная вапоризация простаты (ФЛВП), при которой аденоматозная ткань удаляется лазерным излучением, которое подводится к месту операции по специальному волокну (световоду), предварительно введенному через функциональный канал цистоскопа. Эффект вапоризации заключается в моментальном испарении тканевой жидкости при поглощении энергии лазерного излучения. Возникающие при этом пузырьки пара, увеличиваясь в объеме, разрушают ткань с извержением продуктов деструкции в просвет мочеиспускательного канала. На месте вапоризации остается дефект в виде кратера (рис. 2).

Поскольку вместе с продуктами деструкции отводится тепловая энергия, глубоких термических повреждений ткани не возникает. Глубина коагуляционного некроза не превышает 3 мм. Избирательность поглощения энергии лазера («фотоселективность») достигается за счет использования монохромного излучения с длиной волны 532 нм, что придает ему характерный зеленый цвет. При такой длине волны энергия фотонов лазера поглощается преимущественно оксигемоглобином – красным пигментом, содержащимся в эритроцитах. Это обеспечивает сразу несколько преимуществ. Во-первых, отсутствуют потери энергии, связанные с ее поглощением в ирригационной жидкости. Во-вторых, одновременно с удалением ткани происходит герметизация сосудов, что снижает выраженность кровотечения.

Особый интерес представляют гистопатологические изменения в области лазерной раны и их эволюция. В исследованиях на собаках было продемонстрировано, что через 3 ч после аппликации литий-триборатного лазера мощностью 120 Вт в ткани предстательной железы можно выделить три отчетливые зоны: зону коагуляционного некроза толщиной 1,6 мм, которая непосредственно граничит с кратером, следующую за ней зону обратимых термических изменений (0,5 мм), где отмечается гиперемия, и, наконец, интактную область. В ходе эксперимента на третьи сутки регистрировалось частичное отторжение некротизированной ткани, а к 8-й неделе поверхность лазерной раны полностью эпителизировалась. Следует отметить, что в простатической ткани, граничащей с эпителием, не отмечалось увеличения количества коллагеновых волокон [1].

Для генерации зеленого лазерного излучения было разработано несколько систем. Во всех системах в качестве активной среды используются кристаллы. Система первого поколения PV®, основанная на кристаллах алюмоиттриевого граната, легированного неодимом (Nd:YAG), и титанилфосфата калия ($KTiOPO_4$), характеризовалась небольшой мощностью (до 80 Вт), импульсным типом излучения и водяным охлаждением. Усовершенствование технологии генерации, в том числе замена $KTiOPO_4$ на триборат лития, в современных системах HPS® и XPS® позволило получать квазинепрерывное излучение с оптимальной сходимостью лучей, мощность которого может достигать 120 Вт (система HPS®) и 180 Вт (XPS®). Кроме того, лазерное волокно для системы XPS® – MoXy имеет собственную систему охлаждения, что значительно повысило его устойчивость к термическим воздействиям.

Каковы же результаты применения ФЛВП и насколько они сопоставимы с таковыми при ТУРП? Первая публикация, посвященная этому вопросу, появилась в 2000 г. [2]. Авторы оценивали кратко- (3 и 6 мес) и долгосрочные (спустя 2 года) результаты применения $KTiOPO_4$ лазера мощностью 60 Вт в группе пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и средним объемом предстательной железы (43±14 мл). При этом было показано, что через 2 года после проведения ФЛВП среднее улучшение симптомов по шкале Американской урологической ассоциации составило 82%. Среднее значение Q_{max} на втором году наблюдения превысило исходный показатель на 278%. Среди осложнений отмечались преходящая дизурия (7%), контрактура шейки мочевого пузыря (2%), отдаленная гематурия (4%), ретроградная эякуляция (9%). С тех пор проведен целый ряд сравнительных исследований ФЛВП и ТУРП, результаты которых легли в основу нескольких метаанализов. J. Teng и соавт. [3], проанализировав 9 исследований, пришли к выводу, что эффекты ФЛВП и ТУРП, оцениваемые по динамике показателей IPSS (Международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты), QoL (шкала, позволяющая оценить качество жизни пациентов), Q_{max} и $V_{ом}$ спустя 3 и 6 мес после вмешательства статистически достоверно не отличались (табл.). К преимуществам ФЛВП исследователи отнесли отсутствие риска развития ТУРП-синдрома и перфорации капсулы предстательной железы, меньший уровень кровопотери, менее продолжительный период катетеризации и госпитализации, а к недостаткам – большую продолжительность вмешательства и более высокий уровень повторных операций. К таким же выводам пришли авторы другого метаанализа [4].

Таблица. Влияние ФЛВП и ТУРП на параметры мочеиспускания спустя 3 и 6 мес после вмешательства (по результатам метаанализа 9 исследований)

		Исходно (M±m)	3 мес (M±m)	6 мес (M±m)
Q_{max} (мл/с)	ФЛВП	7,4±0,9	18,6±2,8	18,6±1,9
	ТУРП	7,1±1,6	16,9±2,2	17,4±2,9
$V_{ом}$ (мл)	ФЛВП	118,5±40,9	19,6±5,6	19,0±10,2
	ТУРП	111,6±35,4	22,6±7,0	17,2±3,9
QoL (баллы)	ФЛВП	3,9±0,7	1,5±0,6	1,3±0,5
	ТУРП	3,9±0,7	1,5±0,4	1,4±0,5
IPSS (баллы)	ФЛВП	21,6±3,5	8,5±2,2	7,7±3,7
	ТУРП	22,1±3,6	7,5±1,9	6,4±2,7

Влияние любой интервенционной технологии, затрагивающей предстательную железу, на сексуальную функцию должно всегда находиться под пристальным вниманием специалистов. В связи с этим интересен тот факт, что при использовании ФЛВП ретроградная эякуляция развивается реже, чем при ТУРП [5]. Кроме того, сообщается, что у некоторых пациентов этот феномен может самостоятельно разрешаться с течением времени [1].

С учетом имеющейся на сегодняшний день информации ФЛВП можно рассматривать в качестве реальной альтернативы ТУРП. Среди наиболее значимых преимуществ данной технологии следует отметить возможность продуктивно удалять аденоматозную ткань, не вызывая глубоких коагуляционных изменений в окружающих тканях, следствием которых в отдаленном периоде может стать рубцовый процесс, а также способность к термической герметизации сосудов, в основе которой лежит «тропность» хроматофоров оксигемоглобина к лазерному излучению в зеленой части спектра. Указанные особенности позволяют эффективно влиять на состояние больного, что наглядно иллюстрируется улучшением показателей IPSS, QoL, Q_{max}, $V_{ом,}$ исключить вероятность развития таких грозных осложнений, как ТУРП-синдром, а также сократить продолжительность катетеризации и пребывания больного в стационаре. Немаловажным является меньшая, чем при ТУРП, выраженность нарушений половой функции, в частности, меньшая частота развития ретроградной эякуляции. Что же касается актуальных проблем применения ФЛВП, то, несомненно, к ним относится более высокая частота повторных вмешательств и большая выраженность дизурических явлений в послеоперационном периоде. Хочется верить, что дальнейшие шаги по оптимизации генерации лазерного излучения и процедуры лазирования позволят решить их в ближайшее время.

Рис. 1. Цистоскопическая картина простатического отдела уретры у пациента с ДПО. Выступающие в просвет уретры аденоматозные узлы, расположенные на 3 и 9 ч условного циферблата

Рис. 2. Цистоскопическая картина. Кратер в левом аденоматозном узле, образовавшийся после ФЛВП на 3 ч условного циферблата. Лазерный световод виден на 6 ч условного циферблата

Литература

1. Malek R.S., Kang H.W., Coad J.E., Koullick E. Greenlight photoselective 120-Watt 532-nm lithium triborate laser vaporization prostatectomy in living canines // J. of Endourology. – 2009. – 23(5). – P. 837-845.
2. Malek R.S., Kuntzman R.S., Barrett D.M. High power potassium-titanyl-phosphate laser vaporization prostatectomy // J. Urol. – 2000. – 163(6). – P. 1730-3.
3. Teng J., Zhang D., Li Y., Yin L., Wang K., Cui X., Xu D. Photoselective vaporization with the green light laser vs transurethral resection of the prostate for treating benign prostate hyperplasia: a systematic review and meta-analysis // BJU Int. – 2013. – 111(2). – P. 312-23.
4. Ding H., Du W., Lu Z.P., Zhai Z.X., Wang H.Z., Wang Z.P. Photoselective green-light laser vaporisation vs. TURP for BPH: meta-analysis // Asian J. Androl. – 2012. – 14(5). – P. 720-5.
5. Capitan C., Blazquez C., Martin M.D., Hernandez V., dela Pena E., Llorente C. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up // Eur.Urol. – 2011. – 60. – P. 734–9.

ЛЕФЛОЦИН 750

5 дней

Кратчайший путь к цели

Короткие высокодозовые курсы левофлоксацина официально одобрены FDA

Многочисленными исследованиями доказаны клинические и фармакоэкономические преимущества левофлоксацина перед препаратами других групп в лечении инфекций различной этиологии и локализации

ЛЕФЛОЦИН

Левофлоксацин является одним из наиболее безопасных антибактериальных препаратов, доступных сегодня

Информация о лекарственном препарате ЛЕФЛОЦИН®. **Состав:** 1 мл раствора содержит левофлоксацина полугидрата 5 мг. **Показания для применения.** Лефлоцин® для внутривенного введения назначается при лечении бактериальных воспалительных процессов у взрослых, если они вызваны бактериями, чувствительными к левофлоксацину: воспаление легких, осложненные инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефриты), инфекции кожи и мягких тканей, септицемия/бактериемия, интраабдоминальные инфекции. **Способ применения и дозы.** Лефлоцин® вводят взрослым внутривенно капельно, в зависимости от тяжести хода инфекции и чувствительности возбудителя. Внегоспитальная пневмония 500-1000 мг 1-2 раза/д 7-14 дней. Инфекции мочевыводящего тракта 250 мг 1 раз/д 7-10 дней. Инфекции кожи и мягких тканей 500-1000 мг 1-2 раза/д 7-10 дней. Интраабдоминальные инфекции 500 мг 1 раз/д 7-14 дней. **Побочное действие.** Со стороны желудочно-кишечного тракта/обмен веществ. Часто: тошнота, понос. В некоторых случаях: отсутствие аппетита, рвота, боль в животе, расстройства пищеварения. Редко: кровавые поносы, которые иногда могут быть признаками воспаления кишечника, в том числе псевдомембранозного колита. Очень редко: снижение уровня сахара в крови (гипогликемия), которая имеет, возможно, особенное значение для больных сахарным диабетом. Признаками гипогликемии могут быть повышенный аппетит, нервозность, потение, дрожание конечностей. Относительно других хинолонов известно, что они, возможно, способны вызывать приступы порфирии у больных с наличием порфирий. Это может касаться также и Лефлоцина®. Со стороны печени и почек. Часто: повышенные показатели печеночных энзимов (АЛТ, АСТ). В некоторых случаях: повышенные показатели билирубина и креатинина сыворотки крови. Очень редко: печеночные реакции, такие как воспаление печени. Ухудшение функции почек, вплоть до острой почечной недостаточности, например, в результате аллергических реакций (интерстициальный нефрит). Со стороны центральной нервной системы. В единичных случаях: головная боль, головокружение, сонливость, расстройства сна. Редко: неприятные ощущения, например, парестезия в кистях, дрожание, беспокойство, состояния страха, судорожные припадки и помутнение сознания. Очень редко: расстройства зрения и слуха, нарушения вкуса и обоняния, сниженное ощущение прикосновения, а также психотические реакции, такие как галлюцинации и депрессивные изменения настроения. Расстройства процессов движения, также во время ходьбы. Со стороны сердца и кровообращения. Редко: тахикардия, снижение кровяного давления. Очень редко: коллапс, подобный шоку. Действие на мышцы, сухожилия и кости. Редко: поражение сухожилий, в том числе их воспаление, боли в суставах или мышцах. Очень редко: разрыв сухожилий (например, разрыв ахиллового сухожилия). Это побочное действие может проявиться в течение 48 часов от начала лечения и поразить ахиллово сухожилие обеих ног. Возможна мышечная слабость, которая может иметь особенное значение для больных тяжелой миастений. Единичные случаи: поражение мускулатуры (рабдомиолиз). Действие на кровь. В некоторых случаях: повышение количества определенных клеток крови (эозинофилия), уменьшения количества лейкоцитов (лейкопения). Редко: снижение количества определенных лейкоцитов (нейтропения), уменьшение количества тромбоцитов (тромбоцитопения), которая может вызывать повышенную склонность к кровоизлияниям или кровотечениям. Очень редко: достаточно значительное уменьшение количества определенных лейкоцитов (агранулоцитоз), которое может привести к тяжелым симптомам болезни (длительная или рецидивирующая лихорадка, фарингит, выраженное болезненное самочувствие). Единичные случаи: снижение количества эритроцитов в результате их разрушения (гемолитическая анемия). Сниженное число всех видов клеток крови (панцитопения). Со стороны кожи и общие реакции повышенной чувствительности. В некоторых случаях: зуд и покраснение кожи. Редко: общие реакции повышенной чувствительности (анафилактические и анафилактоидные) с такими признаками, как крапивница, спазм бронхов и, возможно, тяжелое удушье, а также очень редко - отек кожи и слизистых оболочек (например, кожи лица и слизистой оболочки глотки). Очень редко: внезапное снижение кровяного давления и шок; удлинение QT - интервала, повышенная чувствительность к солнечному и ультрафиолетовому излучению. Единичные случаи: тяжелые сыпи на коже и слизистых оболочках с образованием волдырей, такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсичный эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и экссудативная многоформная эритема. Общим реакциям повышенной чувствительности могут иногда предшествовать более легкие реакции со стороны кожи. Такие реакции могут появиться уже после первой дозы и в течение нескольких минут или часов после приема. Другие побочные явления. Часто: боль и покраснение в месте инфузии; воспаление вен (флебит). В некоторых случаях: общая слабость (астения). Очень редко: лихорадка, аллергические реакции со стороны легких (аллергический пневмонит) или небольших кровеносных сосудов (васкулит). Применение каких-либо антибактериальных средств может привести к нарушениям, связанным с их влиянием на нормальную микрофлору человеческого организма. По этой причине может развиться вторичная инфекция, которая будет требовать дополнительного лечения. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к хинолонам, беремен-ность, период кормления грудью, дети и подростки в возрасте до 18 лет, эпилепсия, жалобы на побочные реакции со стороны сухожилий после предыдущего применения хинолонов, удлинение интервала QT. Условия отпуска. По рецепту. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией для медицинского применения и общими предостережениями.
РС МОЗ Украины №UA/8639/01/01 от 15.07.08. Разработка макета: ООО «Би-Брайт Медиа». Фото: Shutterstock.com

ЮРІЯ·ФАРМ
03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua

REGISTERED COMPANY ISO 9001: 2009

GOOD MANUFACTURING PRACTICE GMP

S.R. Strote, H.A. Klausner, США

Высокодозовый краткосрочный курс левофлоксацина при осложненных инфекциях мочевой системы и остром пиелонефрите

Острый пиелонефрит (ОП) является инфекционным заболеванием, при котором возбудитель проходит от нижних мочевых путей к верхним и поражает паренхиму почек. При эндокардите и внутривенном введении препаратов может также развиваться гематогенное заражение почек. В США ежегодно регистрируют около 250 тыс. случаев ОП. Большинство эпизодов являются неосложненными, однако 10-30% больных требуется госпитализация (P. Brown et al., 2005). Развитие вторичных состояний, таких как эмфизематозный пиелонефрит, паранефральный абсцесс или сепсис, может приводить к значительной смертности. В связи с этим чрезвычайно важными являются ранняя диагностика и лечение.

Клинические аспекты неосложненного ОП включают боль в боку, абдоминальную боль, тошноту, рвоту, фебрилитет и положительный симптом Пастернацкого. Могут также присутствовать симптомы цистита, дизурии и учащенного мочеиспускания. В редких случаях наблюдаются шок, сепсис или полиорганная недостаточность. Большинство пациентов с ОП можно лечить амбулаторно. Однако при тяжелом ОП, высоком фебрилитете, слабости, беременности, непереносимости оральной гидратации и пероральных препаратов больного следует госпитализировать. Госпитализация также рекомендована при наличии сомнений в комплайенсе пациента.

Наиболее частым возбудителем ОП является Escherichia coli. Вторую и третью позиции по распространенности занимают Klebsiella pneumoniae и Proteus mirabilis. Такие возбудители, как Staphylococcus saprophyticus, Citrobacter spp., Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa, Enterococci и S. aureus, также могут вызывать пиелонефрит, но встречаются реже. E. coli является основной причиной возникновения осложненных и неосложненных инфекций мочевых путей (ИМП). При этом в 70-95% случаев наблюдается ОП (D. Scholes et al., 2005). Таким образом, противомикробная терапия ОП должна обладать активностью против грамотрицательных возбудителей.

В настоящее время часто регистрируют высокий уровень резистентности E. coli к общепринятым терапевтическим подходам с применением β-лактамов и триметоприма/сульфаметоксазола (T.M. Hooton et al., 2003). Было показано, что резистентность грамотрицательных патогенных микроорганизмов к триметоприму/сульфаметоксазолу и ампициллину составляет 50,1 и 22,1% соответственно (J. Peterson et al., 2006). В другом исследовании почти у половины женщин с внебольничным пиелонефритом была выделена резистентная к триметоприму/сульфаметоксазолу E. coli (A.R. Manges et al., 2004). В условиях повышенной резистентности возбудителей в лечении данной группы инфекционных заболеваний значительно чаще стали применяться антибиотики группы фторхинолонов. Было показано, что 91,9% грамотрицательных возбудителей чувствительны к левофлоксацину и ципрофлоксацину (T.M. Hooton et al., 2003). Однако сегодня наблюдается рост резистентности к ципрофлоксацину с 0,2 до 3,4% и одновременное снижение резистентности к триметоприму/сульфаметоксазолу до 32%. Причиной изменения паттернов резистентности, по-видимому, является повышенная частота применения фторхинолонов и сниженная – триметоприма/сульфаметоксазола при осложненных и неосложненных ИМП и ОП (C.A. Czaja et al., 2005). Поскольку в настоящее время процесс разработки новых антибиотиков замедлился, для борьбы с возрастающей резистентностью применяются оптимизированные схемы дозировок. Примером такого подхода стало назначение ципрофлоксацина в высоких дозах 1 раз в сутки, которое оказалось таким же эффективным в лечении неосложненных ИМП, как и стандартная терапия ципрофлоксацином 2 раза в сутки (D.C. Henry et al., 2002). Эффективность данной стратегии была также доказана при таких заболеваниях, как внебольничная пневмония и синусит. Кроме того, для преодоления проблемы возрастающей резистентности применяется высокодозовый краткосрочный курс левофлоксацина.

Левофлоксацин относится к группе фторхинолонов и представляет собой оптический изомер офлоксацина. Он обладает широким спектром действия in vitro против грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также других возбудителей, таких как Mycoplasma spp., Chlamydia spp., Legionella spp. и Mycobacterium spp. Левофлоксацин имеет высокий средний объем распределения (1,1 л/кг) и хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма. Препарат экскретируется с мочой, а его действие зависит от концентрации. Таким образом, отношение площади под кривой к минимальной подавляющей концентрации является определяющим фактором бактериальной эрадикации (G.L. Drusano et al., 2004). Около 80% препарата выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в неизмененном виде.

Левофлоксацин в стандартной дозировке уже продемонстрировал эффективность в лечении осложненных ИМП и ОП, сопоставимую с таковой других фторхинолонов, таких как ципрофлоксацин и ломефлоксацин. Высокодозовый (750 мг 1 раз в сутки) краткосрочный (5 дней) курс левофлоксацина показал сопоставимую со стандартной терапией эффективность при других заболеваниях, в частности при внебольничной пневмонии и синусите (M. Poole et al., 2006). Успешное применение новых режимов дозировки при других состояниях позволило исследователям предположить, что высокодозовый краткосрочный курс левофлоксацина может быть эффективным в терапии осложненных ИМП и ОП. Данный терапевтический подход (левофлоксацин 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней) был изучен в 2 исследованиях, результаты которых проанализированы в этой статье.

Материалы и методы

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании изучалась эффективность назначения левофлоксацина в дозе 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней по сравнению с ципрофлоксацином в дозе 400/500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней у пациентов с осложненными ИМП и ОП. Популяция пациентов с ОП была также изучена в отдельном исследовании (H.A. Klausner et al., 2007). Данные были получены из более крупного исследования, а методы в обоих случаях были одинаковыми.

В исследовании принимали участие пациенты в возрасте ≥18 лет с положительным анализом мочи с помощью тест-полосок, а также с двумя из следующих симптомов: температура тела ≥38°C, боль в боку, положительный симптом Пастернацкого, уровень периферических лейкоцитов $>12,5\times10^9$/л или >10% палочкоядерных нейтрофилов и/или лейкоцитарных цилиндров в моче. Дополнительным критерием включения было наличие тошноты, рвоты, дизурии и учащенного мочеиспускания.

Участников рандомизировали в группу левофлоксацина или ципрофлоксацина в соотношении 1:1 с применением слепого метода. Общая длительность терапии составила 10 дней. Пациенты, рандомизированные в группу левофлоксацина, во второй половине дня получали плацебо, а с 6-го по 10-й день исследования – плацебо как в первой, так и во второй половине дня. Выбор между внутривенным или пероральным введением препарата оставлялся на усмотрение исследователя.

Разрешение клинических признаков и симптомов без применения дополнительной противомикробной терапии рассматривалось как излечение. Неполное разрешение симптомов без необходимости продолжения терапии трактовалось как улучшение. При отсутствии ответа на лечение и необходимости в назначении дополнительных препаратов терапия считалась неуспешной. Критерий микробиологической эрадикации – $<10^4$ колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл.

Результаты

В исследовании приняли участие 311 больных с диагнозом ОП. 146 пациентов были рандомизированы для получения левофлоксацина, а 165 – ципрофлоксацина (ITT-популяция). Диагноз ОП был подтвержден у 94 и 98 участников, получавших левофлоксацин и ципрофлоксацин соответственно. В общей сложности 80 и 76 пациентов, получавших левофлоксацин и ципрофлоксацин соответственно, полностью отвечали критериям микробиологической оценки. Между двумя группами не наблюдалось различий по демографическим показателям. Большинство участников были женского пола (в исследованиях были задействованы только 12 мужчин). Количество пациентов, соответствовавших критериям осложненного ОП, составило 71 (29 получали левофлоксацин, 32 – ципрофлоксацин). У 7,7% участников ITT-популяции на момент включения в исследование наблюдалась бактериемия. Большинство пациентов имели внебольничные инфекции и лечились амбулаторно с применением пероральных препаратов.

Среди выявленных возбудителей наиболее часто встречалась E. coli: 83,5% в группе левофлоксацина и 88,1% в группе ципрофлоксацина. Другими грамотрицательными возбудителями были K. pneumoniae, K. oxytoca и P. mirabilis. Грамположительные виды, такие как E. faecalis, S. aureus, S. saprophyticus и Streptococcus agalactiae, были выделены у 7,7% пациентов. В модифицированной ITT-группе были выявлены 4 патогена с резистентностью к изучаемым препаратам. Кроме того, 56,4 и 31,8% штаммов E. coli были резистентны к ампициллину и триметоприму/сульфаметоксазолу соответственно.

Эрадикация определялась при содержании уропатогенов $<10^4$ КОЕ/мл. У всех участников, которые рассматривались как достигшие эрадикации, не отмечался рост патогенных микроорганизмов. В конце исследования уровни эрадикации в обеих группах были сопоставимы. В модифицированной ITT-популяции уровень эрадикации E. coli у пациентов, получавших левофлоксацин, составил 82,7%, ципрофлоксацин – 78,7%. Среди участников, полностью отвечающих критериям микробиологической оценки, уровни эрадикации E. coli составили 91,3 и 94,0% для левофлоксацина и ципрофлоксацина соответственно. В группе левофлоксацина удалось достичь эрадикации всех грамположительных патогенов (6 из 6), а в группе ципрофлоксацина этот показатель составил 87,5% (7 из 8).

Единственным патогенным микроорганизмом, который выявили в крови участников модифицированной ITT-группы с бактериемией (12,5%), была E. coli. У одного из пациентов группы ципрофлоксацина наблюдалась резистентность (МПК >32), и он выбыл из исследования. У остальных больных с бактериемией (10 в группе левофлоксацина и 11 в группе ципрофлоксацина) уровень эрадикации патогенов в крови составил 100%, повторное микробиологическое исследование образцов крови на 21-й день не выявило роста патогенных микроорганизмов в обеих группах.

Уровень клинической успешности (например, разрешение симптомов) в конце исследования составил 85,1 и 80,6% в модифицированных ITT-группах левофлоксацина и ципрофлоксацина соответственно и 93,8 и 88,2% среди участников, отвечающих критериям микробиологической оценки. В общей сложности у 14 пациентов (6 в группе левофлоксацина и 8 в группе ципрофлоксацина) терапия оказалась неуспешной. Однако в данной группе ни один из выделенных патогенов не имел резистентности к левофлоксацину или ципрофлоксацину.

В более крупном исследовании, участниками которого были пациенты с осложненными ИМП и ОП, ИМП определялась по вышеописанным критериям и при наличии одного отягчающего фактора (мужской пол, женский пол с нейрогенным мочевым пузырем или задержкой мочеиспускания, частичная обструкция, опухоли почек или фиброз, деформации мочеиспускательного канала и/или интермиттирующая катетеризация). Критерии включения и исключения соответствовали описанным ранее. В данном исследовании приняли участие 1109 пациентов, а 1093 участника (ITT-популяция) получили как минимум одну дозу одного из препаратов. 619 пациентов имели подтвержденный диагноз осложненной ИМП или ОП (модифицированная ITT-популяция), из них 506 были включены в популяцию, отвечающую критериям микробиологической оценки. Кроме того, 311 участников модифицированной ITT-популяции с ОП включили в вышеописанный субанализ Klausner и соавт. У оставшихся 782 участников модифицированной ITT-популяции были диагностированы осложненные ИМП.

У 33 из 427 (7,7%) пациентов с осложненными ИМП был выявлен резистентный к терапии грамотрицательный возбудитель. У 29 из них обнаруживалась E. coli, у 2 – K. pneumoniae, у 1 – P. aeruginosa и 1 – P. mirabilis. Среди 192 участников с ОП все грамотрицательные возбудители (4) были представлены E. coli. Резистентные грамположительные возбудители, включая Enterococcus faecalis (3) и метициллин-резистентный золотистый стафилококк (3), были выделены в подгруппе пациентов с осложненными ИМС. Уровни микробиологической эрадикации в группе левофлоксацина и ципрофлоксацина были сопоставимы.

В подгруппе больных с осложненными ИМП удалось получить клинический ответ в 78,9 и 79,9% случаев при назначении левофлоксацина и ципрофлоксацина соответственно (95% доверительный интервал от -9,6 до 1,2). Эти показатели соответствуют таковым в популяции пациентов с ОП, которые были описаны выше.

Обсуждение

Левофлоксацин, назначаемый в дозе 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, эффективен в лечении осложненных ИМП и ОП. Его эффективность эквивалентна таковой фторхинолонов, назначаемых по стандартной схеме. Упрощение режима дозировки обеспечивает повышение комплайенса и в дальнейшем может предотвратить присоединение резистентных штаммов. Кроме того, более короткий курс лечения может уменьшить длительность госпитализации и, таким образом, снизить затраты на оказание медицинской помощи.

Тенденция к высокой чувствительности урологических патогенов к фторхинолонам, по-видимому, ослабевает, что обусловлено повышенной частотой назначения этих препаратов как при осложненных ИМП, так и при ОП. В настоящее время не известно, будет ли наблюдаться такой же паттерн снижения чувствительности при использовании высокодозовой схемы. Однако при текущих высоких уровнях резистентности к β-лактамам и триметоприму/сульфаметоксазолу фторхинолоны обеспечивают высокий процент излечения при осложненных ИМП и ОП, а высокодозовые краткосрочные курсы лечения являются приемлемой альтернативой стандартной терапии.

Перевод с англ. ***Игоря Кравченко***

Онкоурология-2015: через тернии к звездам

СПІЛКА ОНКОУРОЛОГІВ УКРАЇНИ

23-25 апреля в г. Киеве состоялась VI Международная научно-практическая конференция «Достижения и перспективы в онкоурологии, пластической и реконструктивной хирургии мочевыводящих путей» – форум, который на протяжении многих лет остается уникальной площадкой, созданной для популяризации инновационных идей, обобщения научных достижений и обмена опытом между ведущими специалистами в области урологии и нефрологии из различных регионов Украины, а также их коллегами из стран ближнего и дальнего зарубежья.

В рамках торжественного открытия конгресса **главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Урология», заведующий научно-исследовательским отделением пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский** от лица организаторов мероприятия поприветствовал всех присутствующих и выразил надежду на то, что эта конференция станет очередной ступенью на пути развития системы оказания медицинской помощи больным урологического, нефрологического и онкологического профилей в нашей стране. Вслед за Эдуардом Стаховским с приветственной речью выступили **директор Национального института рака, доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник** и **член-корреспондент НАМН Украины, директор ГУ «Институт урологии НАМН Украины» (г. Киев), руководитель отдела рентген-эндоурологии и литотрипсии, доктор медицинских наук, профессор Сергей Александрович Возианов.** После этого представители Ассоциации онкоурологов Украины (АОУУ) – **кандидат медицинских наук Петр Семенович Вукалович, кандидат медицинских наук Олег Анатольевич Войленко** и **кандидат медицинских наук Юрий Васильевич Витрук** – отметили весомый вклад Эдуарда Стаховского в развитие украинской урологии и онкоурологии и провели церемонию награждения лауреата дипломом и памятным знаком, присуждаемым АОУУ выдающимся отечественным ученым, которым своим трудом и достижениями удалось повысить авторитет страны на международном уровне.

Молекулярная и генетическая урология

Ведущий научный сотрудник отдела онкоурологической патологии с группой лучевой терапии ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (г. Минск, Беларусь), кандидат медицинских наук Александр Игоревич Ролевич посвятил выступление мутации гена FGFR3 при раке мочевого пузыря (РМП). По словам докладчика, одной из основных проблем в лечении пациентов с РМП без мышечной инвазии, количество которых в Беларуси достигает 59%, является частое прогрессирование онкологического процесса (20-30% случаев), ассоциирующееся со

снижением показателя выживаемости. В то же время ведущим методом лечения больных мышечно-инвазивным РМП остается радикальная цистэктомия – травмирующая операция с достаточно высоким риском развития осложнений (до 50% случаев), а также риском прогрессирования заболевания и смертности больных в 40-50% случаев. Александр Ролевич указал на то, что несовершенство имеющихся в арсенале онколога методов (клинических и морфологических) определения прогноза и выбора тактики лечения больных РМП послужило толчком для активного поиска и изучения биомаркеров прогрессии заболевания и его ответа на лечение. В частности, в настоящее время в роли потенциальных биомаркеров при РМП рассматриваются маркеры пролиферации (PCNA, Ki67, MIB1), апоптоза (BCL2, BAX, FAS), гены-супрессоры опухоли (TP53, p15, p16, p21, p27, p63, Rb, TSC1, PTEN), факторы роста и их рецепторы (FGFR3, EGFR/ERBB1, VEGF, AFGF/FGF1, BFGF/FGF2, TGFB1, EPHA2, HER2), онкогены (HRAS, MDM2, MYC, PAX5, IMP3), рецепторы гормонов (AR, ER, PR), молекулы адгезии (E-кадгерин, CD44, CD24, тетранектин), теломераза и ряд других. Одним из них является FGFR3 – рецептор фактора роста фибробластов, обладающий тирозин-киназной активностью. Рецепторы, относящиеся к этому семейству, регулируют процесс пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток в период эмбриогенеза. При этом генеративные мутации FGFR3 обусловливают формирование ахондроплазии, а соматические встречаются при РМП (до 60% случаев), раке шейки матки, множественной миеломе, себорейном кератозе. Также Александр Ролевич уделил внимание вопросам патогенеза РМП, отметив, что в настоящее время мутация FGFR3 считается маркером более благоприятного пути развития патологического процесса при РМП, но ее прогностическая значимость остается неуточненной. Кроме того, докладчик поделился результатами исследования, проведенного на базе ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», которое было посвящено изучению взаимосвязи между мутационным статусом гена FGFR3 и прогрессированием РМП.

Результаты, полученные в исследовании, указывают, что мутационный статус FGFR3 может быть маркером благоприятного прогноза в подгруппе больных с опухолями T1HG, а также у пожилых пациентов с мышечно-инвазивным РМП, леченных консервативно.

Совокупный анализ результатов этого наблюдения привел авторов к выводу о том, что изолированное определение мутационного статуса FGFR3, вероятнее всего, не может быть использовано в составлении прогноза при РМП, но может оказаться полезным как один из компонентов панели биомаркеров.

Анна Дубровская (Национальный центр радиационных исследований в онкологии, г. Дрезден, Германия) коснулась вопросов радиационной терапии и особенностей раковых стволовых клеток (РСК). Выступающая отметила, что, несмотря на то что совершенствование методов диагностики и лечения злокачественных новообразований позволило значительно улучшить прогноз последних, рак различной локализации по-прежнему остается одной из основных проблем в современной медицине. Исследования последних лет показали, что ведущими причинами неудач в лечении рака являются морфофункциональная гетерогенность, а также генетическая нестабильность опухолевых клеток. Эти факторы обусловливают недооценку роли минорных клеточных популяций, в частности РСК, в прогрессировании и формировании резистентности заболевания к терапии, при определении характеристик опухоли на основании морфологического исследования материала, полученного в результате однократной биопсии. До недавнего времени существовало 2 модели, объясняющие гетерогенность раковых клеток, которые впоследствии были объединены в общую концепцию: стохастическая (предполагающая возможность развития опухоли из любой клетки, подвергшейся влиянию клеточного микроокружения, эпигенетическим изменениям или мутациям) и иерархическая (согласно которой только ограниченный пул РСК обладает достаточным туморогенным потенциалом для

формирования первичной опухоли или ее рецидивирования после проведенной терапии). На сегодняшний день идентифицированы несколько маркеров РСК, которые могут быть определены у пациентов с раком простаты – CD44, CD133, интегрин α2β1, ALDH. Кроме того, доказано, что концентрация РСК в опухоли обратно коррелирует с вероятностью излечения больного в результате применения радиотерапии, что может быть использовано при выборе тактики лечения пациента. Однако применение данного показателя в качестве индикатора радиорезистентности опухоли затруднено тем, что популяция РСК эволюционирует в результате влияния различных факторов (концентрации кислорода, питательных веществ, ростовых факторов, интерлейкинов и металлопротеиназ, секретируемых стромальными клетками, проводимой терапии), которые изменяют их туморогенный потенциал и палитру характерных биомаркеров. В основе резистентности РСК к радиотерапии лежит повышенная способность этого пула клеток к репарации ДНК за счет активации специфических внутриклеточных сигнальных путей (ATM/ATR, Notch и др.) и предупреждения оксидативного повреждения ДНК радикалами кислорода, образующимися в ходе проведения радиотерапии.

Анна Дубровская отметила перспективность применения радиосенситезаторов, которые повышают чувствительность РСК к действию радиотерапии, что позволяет уменьшить дозу облучения и связанные с ней побочные эффекты.

Докладчица представила результаты собственного наблюдения in vivo, показавшего, что клетки рака простаты, обладающие повышенной активностью альдегиддегидрогеназы (ALDH), являются РСК, а повышенная экспрессия гена ALDH1A1 в раковых клетках может служить маркером радиорезистентности опухоли. В то же время использование ингибиторов WNT/β-катенин сигнального пути, гиперактивация которого в опухолевых клетках приводила к гиперэкспрессии гена ALDH1A1, а также непосредственных ингибиторов ALDH, позволили повысить чувствительность опухоли к радиотерапии.

Актуальные вопросы диагностики заболеваний мочевой системы

Профессор кафедры урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, доктор медицинских наук Елена Михайловна Ухаль остановилась на особенностях диагностики и лечения опухолевидных образований мочеточника и забрюшинного пространства. По словам профессора, в настоящее время в клинике университета основными методами обследования пациентов с опухолями мочеточника и забрюшинного пространства являются мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография, ультразвуковое и гистологическое исследование. При этом используется модифицированный протокол проведения МСКТ, который позволяет воссоздавать 3D-, сагиттальные, коронарные и криволинейные реконструкции; производить расчет степени обструкции мочеточника; предусматривает использование сплит-болюс методики для оценки сосудистых конфликтов, полипозиционного сканирования на отсроченных снимках; обследование пациента в динамике, в том числе через 1 нед – 1 мес. Елена Ухаль отметила, что более широкое использование современных визуализационных методов исследования привело к росту количества случаев диагностированной острой обструкции почки с выраженным повышением внутрилоханочного давления, которая сопровождается повышенным риском формирования урином, в том числе самопроизвольных. После этого докладчица представила серию снимков органов мочевой системы и забрюшинного пространства, выполненных в соответствии с модифицированным протоколом МСКТ, которые наглядно продемонстрировали его преимущества перед стандартной техникой проведения данной процедуры; а также указала на то, что при невозможности осуществления биопсии опухоли под контролем ультразвука (при отсутствии акустического окна, высоком риске повреждения кишечника, межреберном доступе, необходимости тщательного контроля эффективности процедуры и гемостаза) целесообразно выполнять биопсию с наведением при помощи компьютерной томографии. Елена Ухаль подчеркнула, что усовершенствование протокола МСКТ, осуществленное на базе кафедры урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, открыло более широкие возможности для проведения неинвазивной/малоинвазивной дифференциальной диагностики опухолевидных заболеваний мочеточника и забрюшинного пространства, а также повысило точность оценки состояния стенки мочеточника и парауретральной клетчатки. При этом у пациентов с псевдоопухолевыми заболеваниями мочеточника обследование должно проводиться в динамике, в том числе спустя непродолжительное время (через 7-10 сут), а у некоторых больных с папиллярными новообразованиями мочеточника с целью соблюдения абластики и устранения инфраренальной обструкции оправдано выполнение трансуретральной резекции опухоли.

Сергей Иванович Бойчук (Национальный институт рака) рассказал о возможностях использования Bone-TRAP-5b в рамках ранней диагностики костных метастазов у пациентов с почечноклеточным раком (ПКР). Докладчик указал на то, что в настоящее время костные метастазы у больных ПКР занимают второе место по частоте встречаемости после метастатического поражения легких, при этом у 30% людей первичная опухоль почки диагностируется одновременно с костными метастазами. Согласно данным наблюдений средняя выживаемость пациентов с ПКР составляет 6-12 мес, а 5-летняя выживаемость – менее 10%. Кроме того, ПКР отличается низкой химио- и радиочувствительностью, высоким метастатическим потенциалом. В лечении костных метастазов ПКР в настоящее время применяются различные хирургические (радикальные и паллиативные), а также консервативные (бисфосфонаты, лучевая и иммунотерапия) методики, среди которых наиболее эффективной является радикальное хирургическое лечение – сегментарная резекция кости с эндопротезированием. Далее Сергей Бойчук перешел к рассмотрению возможности применения Bone-TRAP-5b в определении повреждений костной ткани при костных метастазах ПКР на доклиническом этапе.

Bone-TRAP представляет собой 5b-изоформу тартрат-резистентной кислой фосфатазы – фермента, синтезирующегося исключительно остеокластами в процессе резорбции костной ткани. Bone-TRAP-5b выгодно отличается от других маркеров метаболизма костной ткани.

Концентрация этого фермента в сыворотке крови повышается за 2-6 мес до подтверждения наличия метастазов в костях методом сцинтиграфии, показатель Bone-TRAP-5b не зависит от функционального состояния почек и печени, а его дискриминационный уровень – от гормонального статуса организма. В завершение выступления Сергей Бойчук поделился результатами наблюдения, организованного на базе Национального института рака, в рамках которого пациенты с ПКР после нефрэктомии или резекции почки были разделены на тех, у кого были обнаружены костные метастазы (в лечении наряду с адъювантной терапией получали бисфосфонаты), и лиц без костных метастазов. Те больные, у которых отсутствовали костные метастазы, были рандомизированы на 2 группы: основную, в которую вошли лица с повышенным уровнем Bone-TRAP-5b (получали адъювантную терапию в комбинации с бисфосфонатами) и нормальными показателями Bone-TRAP-5b (только адъювантная терапия), а также контрольную группу (адъювантная терапия). На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу о том, что у больных ПКР после радикального хирургического лечения Bone-TRAP-5b может использоваться в качестве прогностического маркера ранней диагностики костных метастазов (специфичность методики – 90,4%, чувствительность – 85%), а также эффективного индикатора при мониторинге и определении длительности лечения бисфосфонатами у данной категории пациентов.

Профилактика и лечение рака предстательной железы

Профессор Laurence Klotz (г. Торонто, Канада) обратил внимание слушателей на современные возможности превентивных стратегий, направленных на предупреждение развития рака предстательной железы (РПЖ), отметив, что это заболевание представляет серьезную медицинскую проблему для врачей и пациентов во всех регионах мира. По словам профессора, в рамках профилактики РПЖ в настоящее время чаще всего используются диета, предусматривающая ограничение калорийности рациона и изменение характера употребляемых продуктов, модификация образа жизни, а также медикаментозные средства: ингибиторы 5α-редуктазы, метформин, статины. Диета, помимо снижения массы тела, должна быть направлена на уменьшение содержания в рационе углеводов, исключение из рациона пережаренного мяса, а также восполнение пула микронутриентов в организме (изофлавоноидов, антиоксидантов, витамина D и др.). Суммируя данные проведенных исследований, Laurence Klotz отметил, что благоприятным влиянием на прогноз РПЖ обладает ограничение калорийности питания и физические упражнения (снижают риск формирования патологии), коррекция дислипидемии и прием метформина (обеспечивают снижение риска возникновения агрессивных форм РПЖ), а также нормализация уровня витамина D в организме, в то время как наличие сахарного диабета, курение и прием высоких доз цинка способствуют увеличению частоты случаев развития агрессивного РПЖ. Значимым и научно подтвержденным аспектом профилактики РПЖ является высокая сексуальная активность. Согласно исследованиям, наименьшее число случаев РПЖ в преклонном возрасте зафиксировано у мужчин, у которых в возрасте от 20 до 40 лет частота эякуляций в неделю составляла 7 и более (Giles et al., 2003).

Перейдя к рассмотрению вопроса химиопрофилактики данного заболевания, профессор проанализировал результаты исследований PCPT и REDUCE и указал на то, что ингибиторы 5α-редуктазы целесообразно использовать в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на фоне мониторинга уровня простатспецифического антигена (ПСА), поскольку эти препараты могут увеличить вероятность формирования высокодифференцированных форм РПЖ, а также в качестве средства химиопрофилактики у людей с повышенным риском данной онкологической патологии, которые настаивают на подобном назначении.

Профилактика РПЖ требует применения комплексного подхода, предусматривающего снижение калорийности питания, модификацию образа жизни (прогулки в быстром темпе 30 мин в день, подъем по лестнице, аэробные тренировки, сексуальная активность) и прием витамина D (1500 МЕ в день), которые могут быть дополнены назначением пациенту ингибиторов 5α-редуктазы (финастерида 5 мг или дутастерида 0,5 мг), низких доз статинов (аторвастатина 10 мг), ацетилсалициловой кислоты (81 мг), а также метформина (500-1000 мг/сут).

Продолжение на стр. 24.

Онкоурология-2015: через тернии к звездам

Продолжение. Начало на стр. 22.

Темой выступления **доктора медицинских наук, профессора Гурама Георгиевича Каразанашвили (г. Тбилиси, Грузия)** стало хирургическое лечение олигометастатического РПЖ. По словам докладчика, ретроспективный обзор клинических наблюдений указывает на то, что радикальная простатэктомия может улучшить общую выживаемость и увеличить длительность безрецидивного периода у пациентов с РПЖ, метастазировавшим в регионарные лимфатические узлы, однако убедительных подтверждений этого факта до настоящего времени получено не было.

Отбор пациентов для проведения радикального хирургического вмешательства при олигометастатическом РПЖ должен проводиться крайне тщательно, с определением консистенции, латеральных краев и подвижности простаты, а также ее расположения по отношению к прямой кишке и семенным пузырькам, которые могут быть оценены в ходе пальцевого ректального исследования и трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ).

Кроме того, Гурам Каразанашвили представил результаты собственного наблюдения в отношении эффективности радикального хирургического лечения пациентов с олигометастатическим РПЖ. Критериями включения в исследование были хорошее общее состояние больных, наличие ≤2 костных метастазов, возможность достижения негативных хирургических границ в результате вмешательства, а также готовность пациентов к агрессивному лечению и повышенному риску формирования инконтиненции. Предоперационное обследование испытуемых предполагало проведение пальцевого ректального исследования, ТРУЗИ, радиоизотопного исследования костей скелета, магнитно-резонансной томографии, а также определение уровня ПСА. В частности, на фоне проведенного хирургического лечения только у 33% больных остаточный уровень ПСА составлял >0,2 нг/мл. Таким больным, а также тем, у кого регистрировался биохимический рецидив опухоли, назначалась адъювантная терапия. Антиандрогенные препараты применялись в качестве инициальной терапии, а лучевая терапия в комбинации с гормональными средствами использовалась у больных с остаточным ПСА >0,2 нг/мл или с биохимическим рецидивом опухоли, который сочетался с позитивными хирургическими границами или локальным рецидивом рака. В целом адъювантную терапию получили только 33% пациентов, стрессовая инконтиненция развилась у 30% прооперированных, а случаев тотальной инконтиненции зафиксировано не было. Профессор подчеркнул, что при условии правильного отбора больных радикальное хирургическое вмешательство может рассматриваться как эффективный способ лечения олигометастатического РПЖ, в то время как проведение гормональной терапии можно отсрочить или избежать у большого количества пациентов.

Почечноклеточный рак

Открыл заседание **Эдуард Александрович Стаховский,** посвятивший свое выступление органосохраняющим хирургическим методикам лечения ПКР. По словам профессора, в последние годы в Украине

отмечается рост заболеваемости ПКР, при этом в 70% случаев диагностируются малые опухоли (размером менее 4 см), тогда как на долю местно-распространенных новообразований почки, сопровождающихся характерными симптомами заболевания, приходится около 30% эпизодов ПКР. На протяжении последних 40 лет методикой выбора в лечении данной когорты пациентов остается радикальная нефрэктомия, в результате использования которой 5-летняя выживаемость пациентов с локализованным раком почки достигает 75-95%, а с местно-распространенными формами заболевания – 40-80%. Профессор указал на то, что, несмотря на внедрение в практику методов ранней диагностики ПКР и проведение своевременного лечения, на протяжении последних лет регистрируется снижение показателя общей выживаемости в данной группе пациентов, что, вероятно, связано с возросшей частотой случаев хронической почечной недостаточности (ХПН), возникающей в результате удаления почки, особенно на ранних стадиях развития заболевания. Сердечно-сосудистая патология, анемия, остеопороз и другие осложнения ХПН, безусловно, крайне негативно отражаются на прогнозе пациентов, перенесших радикальную нефрэктомию. По словам докладчика, резекция почки, в отличие от нефрэктомии, предупреждает развитие ХПН и ассоциирующихся с ней метаболических и гормональных нарушений, тем самым повышая общую выживаемость больных ПКР. Эдуард Стаховский привел результаты крупных зарубежных клинических исследований, указывающих на то, что у больных с ПКР на стадиях ≥T1b-T3a онкологические результаты резекции почки и нефрэктомии сопоставимы, а размер опухоли или стадия заболевания не могут быть использованы в качестве критериев выбора тактики оперативного лечения в данной группе больных. Исследование, осуществленное на базе Национального института рака, продемонстрировало, что на роль подобного критерия может претендовать показатель объема функционирующей почечной паренхимы. Также профессор подчеркнул, что обязательными условиями для проведения процедуры резекции почки являются абластика и радикализм хирургического вмешательства (выделение и прекращение кровообращения в опухоли, удаление новообразования и «параопухолевой» жировой клетчатки, лимфатических узлов при их увеличении, а также надпочечника при опухолях верхнего полюса почки), а открытая резекция почки в настоящее время остается методикой выбора в лечении ПКР.

На сегодняшний день при наличии необходимых условий методикой выбора в лечении больных ПКР является резекция почки, поскольку она обладает рядом преимуществ перед радикальной нефрэктомией – максимально сохраняет почечную паренхиму, клубочковую фильтрацию и функцию почки, а также обеспечивает более высокие показатели общей выживаемости в данной группе пациентов.

Кандидат медицинских наук Александр Эдуардович Стаховский (Национальный институт рака) затронул вопросы таргетной терапии ПКР, отметив, что в настоящее время на долю метастатической формы (МПКР) приходится порядка 20-30% всех случаев ПКР, а 5-летняя выживаемость пациентов с МПКР достигает всего 8-10%. Александр Стаховский подчеркнул, что, осуществляя выбор стартовой терапии МПКР (циторедуктивная нефрэктомия или таргетная терапия), необходимо принимать во внимание

не только особенности новообразования, но и состояние больного: наличие первичной опухоли, распространенность процесса, прогностические факторы, гистологическое строение опухоли, коморбидную патологию, реакцию пациента на побочное действие препаратов, его возраст, физический статус и финансовые возможности. Выступающий отметил, что с появлением в онкоурологии новых лекарственных средств (интерферонов-α, высоких доз интерлейкина-2, сорафениба, сунитиниба, бевацизумаба, эверолимуса, пазопаниба) медиана выживаемости больных возросла с 13-18 до 19-26 мес. Затем докладчик перешел к рассмотрению проблемы резистентности МПКР к ингибиторам VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) и стратегии выбора первой линии терапии МПКР, указав на то, что сунитиниб может быть использован во всех группах риска по шкале MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) и при любом гистологическом варианте ПКР. При этом у пациентов низкого и умеренного риска по шкале MSKCC применение сунитиниба более предпочтительно в сравнении с интерфероном-α, поскольку ассоциируется с увеличением медианы беспрогрессивной выживаемости с 5 до 11 мес соответственно согласно данным R.J. Motzer и соавт. Также Александр Стаховский остановился на результатах исследования COMPARZ, доказавшего преимущества сунитиниба перед пазопанибом в составе первой линии терапии МПКР, которые выражались в увеличении медианы беспрогрессивной и общей выживаемости (9,5 против 8,4 мес и 29,3 против 28,4 мес соответственно), а также AVOREN, доказавшего большую эффективность комбинации бевацизумаб + интерферон-α в сравнении с плацебо + интерферон-α.

В случае рефрактерности опухоли к первой линии лечения с использованием иммунотерапевтических средств больному могут быть назначены сорафениб, пазопаниб или акситиниб, а при устойчивости к ингибиторам VEGF – сорафениб, эверолимус, акситиниб.

В частности, докладчик отметил, что, по результатам исследования AXIS, назначение пациентам сорафениба после сунитиниба в сравнении с акситинибом ассоциировалось с более низкой медианой беспрогрессивной выживаемости, но более высоким средним показателем общей выживаемости. В то же время данные, полученные в ходе исследования RECORD-3, свидетельствовали о более высокой эффективности последовательности сунитиниб-эверолимус в сравнении с эверолимус-сунитиниб (медиана общей выживаемости 32 против 22,4 мес соответственно). Сравнение эффективности последовательностей сорафениб-сунитиниб (1-я группа больных) и сунитиниб-сорафениб (2-я группа), проведенное в рамках исследования SWITCH, в котором приняли участие пациенты, ранее не получавшие системной терапии, не выявило существенных различий. Общая беспрогрессивная выживаемость была несколько большей во 2-й группе (14,9 против 12,5 мес), а общая выживаемость – в 1-й группе (31,5 против 30,2 мес соответственно). Рассматривая варианты лечения пациентов, у которых на фоне применения второй линии терапии констатировалась прогрессия опухолевого процесса, докладчик указал на то, что на текущий момент ни за одним из таргетных агентов не закреплен статус препарата выбора для третьей линии терапии МПКР.

Согласно ретроспективным исследованиям при использовании режима ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGF – ингибитор протеинкиназы mTOR – ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGF средняя продолжительность общей выживаемости больных составляет 7-28,2 мес, а беспрогрессивная выживаемость – 4,7-11,3 мес. При этом было доказано, что чувствительность к первой линии терапии ингибиторами VEGF является прогностическим фактором общей выживаемости больных МПКР.

В завершение Александр Стаховский отметил, что, несмотря на то что в некоторых случаях таргетная терапия может быть использована в неоадъювантном режиме, благодаря чему удается сохранить функцию почек, уменьшить размер первичной опухоли, провести оценку ответа на лечение, повлиять на метастазы и микрометастазы, тем самым уменьшив локальную распространенность новообразования, роль циторедуктивной нефрэктомии в процессе курации пациентов остается критической. В то же время применение таргетной терапии в адъювантном режиме для местнораспространенных резектабельных форм МПКР на сегодняшний день не получило достаточных доказательств.

Профессор кафедры урологии медицинского университета Апстейт (г. Сиракузы, США), доктор медицинских наук Геннадий Братславский обратил внимание слушателей на проблему циторедуктивной нефрэктомии и метастазэктомии у пациентов с МПКР, отметив, что выполнение циторедуктивной нефрэктомии в комбинации с терапией интерфероном-α в данной группе способствует увеличению выживаемости в сравнении с изолированным назначением интерферона-α, однако вопрос селекции больных для проведения подобного лечения по-прежнему остается открытым. В частности, в настоящее время в Европе проводят 2 клинических исследования, посвященных изучению роли циторедуктивной нефрэктомии в лечении пациентов с МПКР – EORTC и CARMENA. В первом из них сравнивается эффективность последовательности сунитиниб – нефрэктомия с назначением сунитиниба после удаления почки, а во втором – изолированного применения таргетной терапии (сунитиниб) с циторедуктивной нефрэктомией и последующим лечением сунитинибом. Затем Геннадий Братславский остановился на современной прогностической модели, позволяющей оценить целесообразность проведения нефрэктомии при МПКР, указав на то, что она не может быть использована в группе пациентов с метастазами ПКР, выявленными синхронно с опухолью почки. Согласно данным проведенных наблюдений медиана общей выживаемости в группе больных с коротким периодом от момента постановки диагноза МПКР до начала таргетной терапии (менее 1 года) составляет 16,7 мес. Кроме того, докладчик привел результаты многочисленных исследований, указывающих на то, что показатели беспрогрессивной и общей выживаемости после циторедуктивной нефрэктомии коррелируют с объемом удаленной опухоли и являются наиболее высокими у больных, у которых в ходе хирургического лечения было удалено суммарно более 95% опухолевой ткани. В то же время при невозможности удаления ≥90% опухоли, встречающейся на фоне обширного метастазирования ПКР, выполнение циторедуктивной нефрэктомии не оказывает значимого влияния на прогноз заболевания. Схожие данные были получены в ходе масштабного исследования L. Angela и соавт. (2011) – у пациентов с ПКР и множественными метастазами, появившимися после установления первичного диагноза рака почки: на фоне полного удаления первичной опухоли и всех метастатических очагов (циторедуктивная нефрэктомия + метастазэктомия) показатели канцерспецифической и общей 5-летней выживаемости были практически в 5 раз больше (около 50%) таковых у больных, не получивших хирургического лечения.

Анализ выживаемости пациентов с МПКР, которым была выполнена циторедуктивная нефрэктомия в комбинации с метастазэктомией, показал преимущество данного подхода перед использованием любой доступной в настоящее время лекарственной терапии, в связи с чем возможность удаления первичной опухоли и метастатических очагов всегда должна рассматриваться онкологом, в том числе у пациентов с множественными метастазами ПКР различных локализаций.

Опухоли яичка

Киевский центр трансплантации костного мозга представляла **Ирина Степановна Коренькова** с докладом «Высокодозовая химиотерапия в лечении герминогенных опухолей яичка». По словам выступающей, герминогенные опухоли (ГО) яичка являются наиболее частыми опухолями у мужчин в возрасте 15-34 лет, ответственными за 10% случаев смертности от рака. В последние годы отмечается рост заболеваемости указанными новообразованиями, при этом существенного прироста за счет ранних стадий заболевания отмечено не было, что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между увеличением частоты встречаемости этих опухолей и более активным скринингом/ранней диагностикой ГО. Ирина Коренькова указала на то, что около 20-30% пациентов с распространенными формами ГО яичка, а также около 40-50% больных из группы плохого прогноза по IGCCCG (International Germ Cell Consensus Classification Group) требуют проведения сальвадж-терапии. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) в настоящее время существует несколько терапевтических опций для сальвадж-терапии рецидивов тестикулярного рака: терапия стандартными дозами препаратов с/без хирургического лечения (при первичной тестикулярной локализации опухоли, предшествующем полном ответе на терапию, низких значениях онкомаркеров и небольшом объеме образования), высокодозовая химиотерапия (ВДХТ) в комбинации с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (назначается пациентам с первичной внегонадной локализацией опухоли, при неполном ответе на предшествующее лечение, высоких значениях опухолевых маркеров), а также варианты лечения, используемые в рамках клинических исследований. Затем докладчица перешла к рассмотрению прогностических факторов у больных метастатическими ГО яичка после неудачи первой линии терапии на основе цисплатина, отличий в длительности беспрогрессивной выживаемости у пациентов с ГО, относящихся к различным группам риска, а также стандартам второй линии терапии ГО. В частности, Ирина Коренькова указала на то, что все рекомендации в данной области базируются на результатах нерандомизированных исследований. На сегодняшний день во второй линии терапии ГО используются такие схемы, как VIP (этопозид, ифосфамид, цисплатин), VeIP (винбластин, ифосфамид, цисплатин), TIP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин), GOP (гемцитабин, оксалиплатин, паклитаксел). При этом убедительных данных в пользу эффективности ВДХТ по сравнению со стандартной химиотерапией получено не было. Так, результаты ретроспективного исследования A. Lorch (2011) показали преимущества ВДХТ перед стандартной химиотерапией в общей и беспрогрессивной выживаемости, тогда как результаты наблюдения G.V. Kondagunta и соавт. свидетельствовали о возможности достижения длительной беспрогрессивной выживаемости у пациентов, находящихся на стандартной сальвадж-терапии по схеме TIP. Также Ирина Коренькова остановилась на показаниях к ВДХТ, которые были разработаны экспертами в ходе 3-й европейской консенсусной конференции по диагностике и лечению ГО, проходившей в 2011 году в г. Берлине (Германия). Согласно рекомендациям ВДХТ может использоваться в первой линии терапии больных, имеющих распространенные метастазы ГО в печени, костях, головном мозге, и пациентов с недостаточно выраженным снижением уровня опухолевых маркеров. Кроме того, возможность проведения ВДХТ следует рассматривать у лиц с рецидивом ГО при нерезектабельном новообразовании или высоком риске неэффективности стандартного курса терапии (кроме 1 стадии заболевания с рецидивом после 1-2 курсов BEP – блеомицина, этопозида, цисплатина).

В настоящее время ВДХТ является потенциальной терапевтической опцией для пациентов с ГО, нуждающихся во второй или третьей линии терапии, которая в ряде случаев позволяет излечить больных с распространенными метастатическими и рефрактерными к другим видам лечения формами ГО. При этом стандартные режимы ВДХТ включают использование высоких доз карбоплатина и этопозида в сочетании с ифосфамидом и паклитакселом или без них, а последовательная ВДХТ с несколькими циклами имеет преимущество перед однократным курсом ВДХТ.

Подготовил ***Антон Пройдак***

Н. Боке, А. Сержан Алауи, Ж.-П. Же и др., Франция

Сравнение эффективности назначения антибиотиков внутрь и ступенчатой антибактериальной терапии в лечении острого пиелонефрита

Инфекции мочевого тракта (ИМТ) часто наблюдаются в детском возрасте. Например, в США ежегодная заболеваемость ИМТ составляет 3,5%. Фебрильные ИМТ представляют собой тяжелые бактериальные инфекции вследствие риска развития такого осложнения, как рубцовые изменения почек.
Не все фебрильные ИМТ являются острым пиелонефритом (ОПН); только у двух третей детей с ИМТ, сопровождающимися лихорадкой, отмечается острая паренхиматозная инфекция – острые очаги по данным сцинтиграфии с димеркаптосукциновой кислотой, которые позволяют установить окончательный диагноз ОПН.
Предиктором поражения почек является сывороточная концентрация прокальцитонина >0,5 нг/мл.

Стандартным стартовым лечением младенцев и детей младшего возраста с ОПН долгое время была внутривенная антибиотикотерапия. Тем не менее недавно проведенный Кокрановский обзор выявил отсутствие статистически значимых различий в отношении риска рубцевания почек между длительной внутривенной терапией (8-15 дней) и ступенчатым лечением, подразумевающим внутривенное введение антибиотика в течение 2-4 дней с последующей пероральной терапией. Кроме того, в проспективных исследованиях были получены указания на то, что дети с ОПН могут получать полностью пероральную антибиотикотерапию без повышенного риска рубцевания почек через 6-12 мес.

Целью настоящего исследования было проверить гипотезу о том, что пероральная антибиотикотерапия так же эффективна, как и ступенчатое лечение, относительно наличия почечных рубцов через 6-8 мес у детей в возрасте от 1 до 36 мес с ОПН и сцинтиграфически верифицированными острыми очагами.

Методы

В проспективное многоцентровое исследование включались дети в возрасте от 1 до 36 мес с первым эпизодом ОПН, концентрацией прокальцитонина в сыворотке крови ≥0,5 нг/мл, при отсутствии хронических заболеваний почек в анамнезе и без патологических изменений при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Участники исследования были рандомизированы на две группы: пациенты первой получали цефиксим внутрь в течение 10 дней, второй – цефтриаксон внутривенно в течение 4 дней с последующим приемом цефиксима внутрь на протяжении 6 дней. В случае выявления острых повреждений почек по результатам сцинтиграфии с димеркаптосукциновой кислотой повторная контрольная сцинтиграфия проводилась спустя 6-8 мес.

Результаты

В исследование включили 171 ребенка с первым эпизодом ОПН. Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Детей рандомизировали в группу пероральной (цефиксим, n=85) или ступенчатой терапии (n=86). По клинико-демографическим характеристикам, в частности по концентрации кальцитонина в сыворотке, группы не различались. Перед рандомизацией всем пациентам было выполнено УЗИ; признаков обструктивной уропатии, гипоплазии или абсцесса почек ни в одном случае не отмечено.

Escherichia coli была изолирована у 100% детей. Только в 1 случае изолят E. coli был резистентным ко всем β-лактамам.

Из 171 участника исследования патологические изменения по результатам первичной сцинтиграфии были выявлены у 119 детей; 96 – повторно прошли сцинтиграфию с целью обнаружения рубцовых изменений почечной паренхимы через 6-8 мес. По данным PP-анализа (per protocol – дети, полностью завершившие протокол исследования), частота рубцовых изменений почечной паренхимы составила 30,8% в группе пациентов, получавших пероральную антибиотикотерапию, и 27,3% у детей, находившихся на режиме ступенчатой антибиотикотерапии. Кроме того, частота рубцовых изменений существенно не зависела от возраста (<1 года или 1-3 года) и пола (табл. 2). Среди 10 детей в возрасте до 3 мес в группе пероральной терапии (n=4) ни одного случая рубцовых изменений в почках не отмечено, в то время как в группе ступенчатой терапии (n=6) эти изменения зафиксированы у 2 детей.

По времени до нормализации температуры тела группы терапии не различались, в среднем этот показатель составил 24 ч. На 4-й день лихорадка наблюдалась только у 2 пациентов. У одного ребенка анализ мочи выявил наличие штамма E. coli, резистентного к β-лактамам, и ему был назначен другой антибиотик. У второго ребенка имел место гастроэнтерит, и он получал цефтриаксон дольше, чем это было предусмотрено протоколом исследования. Другого лечения дети не получали. Частота госпитализаций была одинаковой в обеих группах.

Два ребенка не переносили цефиксим вследствие рвоты; этих пациентов перевели на парентеральную терапию. Один ребенок с явными признаками сепсиса вместо перорального цефиксима получал цефтриаксон внутривенно.

У одного ребенка группы пероральной терапии развился рецидивный ОПН через 3 дня после завершения лечения. Концентрация прокальцитонина у этого больного составила 7 нг/мл, температура тела нормализовалась через 24 ч от начала пероральной терапии. Штамм E. coli по данным анализа мочи не был резистентным к цефиксиму.

Средняя сывороточная концентрация прокальцитонина у детей с рубцовыми изменениями почек была выше (n=28; медиана 3,2 нг/мл), чем у пациентов без таких изменений (n=66; медиана 1,7 нг/мл) (p=0,002).

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики 171 ребенка с ОПН

	Пероральная терапия (n=85)	Ступенчатая терапия (n=86)
Девочки/мальчики, n (%)	51/34 (60%)	61/25 (71%)
Возраст (месяцы), среднее значение ± SD (диапазон)	8,9±6,0 (1,3-34,7)	10,6±7,6 (1,3-34,4)
Дети в возрасте 1-3 мес, n	10	11
Температура тела при поступлении (°C) ± SD	39,3±0,6 (38,5-41,5)	39,3±0,6 (38,5-41,1)
Время до нормализации температуры тела (ч), медиана (квартили)	24 (12-42)	24 (12-36)
Прокальцитонин (нг/мл), медиана (квартили), n=162	2,1 (1,2-7) n=81	1,8 (1-4,6) n=81
Бактериальные патогены в моче (%), n=161	E. coli (100%) n=80	E. coli (100%) n=81
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, n=152	18 (23,4%) n=77	22 (29,3%) n=75

Таблица 2. Частота развития рубцовых изменений в почках в зависимости от пола, возраста и пузырно-мочеточникового рефлюкса

	Подгруппа	Пероральная терапия (n=52)	Ступенчатая терапия (n=44)	В целом (n=96)
Возраст	<12 мес	12/37 (32,4%)	10/30 (33,3%)	22/67 (32,8%)
	≥12 мес	4/15 (26,7%)	2/14 (14,3%)	6/29 (20,7%)
Пол	Девочки	12/35 (34,3%)	7/30 (23,3%)	17/63 (27,0%)
	Мальчики	4/17 (23,5%)	5/14 (35,7%)	11/33 (33,3%)
Результаты цистографии	Нормальные	14/40 (35,0%)	8/33 (24,2%)	22/73 (30,1%)
	Рефлюкс	2/11 (18,2%)	4/11 (36,4%)	6/22 (27,3%)

Обсуждение

В проведенном многоцентровом рандомизированном исследовании сравнили 10-дневный курс пероральной терапии цефиксимом со ступенчатой терапией (цефтриаксон внутривенно 4 дня, затем цефиксим перорально 6 дней) у детей в возрасте 1-36 мес с первым эпизодом ОПН, ассоциированным с повреждением почек по данным сцинтиграфии. Контрольное обследование, проведенное через 6-8 мес после завершения лечения, не выявило значимых различий между группами по частоте развития рубцовых изменений почек.

На сегодня отсутствует антибиотикотерапия, способная со 100% эффективностью предотвращать рубцевание почечной ткани после пиелонефрита. Частота рубцовых изменений в настоящем исследовании сопоставима с соответствующим показателем в других работах, который составлял от 15 до 20% (A. Hoberman et al., 1999; F. Bouissou et al., 2008) и от 45 до 60% (G. Montini et al., 2007; T.J. Neuhaus et al., 2008; S. Bressan et al., 2009).

Поскольку высокая сывороточная концентрация прокальцитонина достоверно коррелирует с острыми дефектами почечной ткани, выявляемыми с помощью сцинтиграфии с димеркаптосукциновой кислотой, мы использовали этот маркер для идентификации детей с высоким риском поражения почек. Учитывая, что одним из критериев включения в исследование был уровень прокальцитонина ≥0,5 нг/мл, 85,4% наших пациентов имели позитивные острофазные сцинтиграфии. В трех предыдущих исследованиях (A. Hoberman et al., 1999; G. Montini et al., 2007; T.J. Neuhaus et al., 2008) поражение почек по данным сцинтиграфии отмечалось у 61,1; 60,5 и 63,3% детей соответственно.

Все патогены, изолированные в данном исследовании, представляли собой E. coli, которая часто выступает главным (но не[u1] единственным) возбудителем ИМП. В исследование включали детей только с ИМТ, вызванными грамотрицательными микроорганизмами (т. е. исключалась энтерококковая инфекция), не получавших антибиотики в предшествующие 5 дней и не имеющих урологических мальформаций (т. е. с минимальным риском инфекции Pseudomonas aeruginosa). Поэтому неудивительно, что только один штамм E. coli из 161 оказался резистентным к β-лактамам. Таким образом, в условиях низкой резистентности E. coli к цефалоспоринам III поколения антимикробная терапия цефиксимом является безопасным выбором.

Выводы

Полученные результаты позволяют рекомендовать полностью пероральную терапию цефиксимом для лечения первичных эпизодов ОПН, вызванных грамотрицательными бактериями, у детей в возрасте от 1 мес до 3 лет, не имеющих урологических мальформаций и клинических гемодинамических нарушений. Это лечение может использоваться у детей с сывороточной концентрацией прокальцитонина >0,5 нг/мл, которые имеют высокий риск поражения почек по данным острофазовой сцинтиграфии, а также у детей с более низкими концентрациями прокальцитонина, несмотря на низкий риск острого поражения почек. Пероральная терапия облегчает амбулаторное ведение детей младшего возраста с ОПН благодаря снижению затрат, повышению комфортности лечения и исключению экспозиции нозомиальных патогенов.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Bocquet N., Sergent Alaoui A., Jais J.P. et al. Randomized trial of oral versus sequential IV/oral antibiotic for acute pyelonephritis in children. Pediatrics. 2012 Feb; 129(2): e269-75.

Перевел с англ. ***Алексей Терещенко***

ЦефіКс

Вчасно
в потрібному місці

- Широкі клінічні випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції[1,2].
- Цефіксим ефективний при кишкових інфекціях, що викликані штамами сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, що стійкі до дії антибіотиків, які традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань[1].
- Може використовуватися на пероральному етапі ступеневої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації[3].

1. И.П. Фомина, Л.Б. Смирнова.Современное значение орального цефалоспорина III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.
2. Н.А. Коровина, Э.Б. Мумладзе, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова, В.И. Свинцицкая.Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.
3. Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов.Современная антимикробная химиотерапия. /Руководство для врачей/.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФІКС

Склад: 1 капсула містить цефіксиму (у формі тригідрату) 400 мг; 5 мл суспензії містять цефіксиму (у формі тригідрату) 100 мг. Лікарська форма: капсули та порошок для оральної суспензії. Фармакотерапевтична група: антибактеріальні засоби для системного застосування, інші β-лактамні антибіотики, цефалоспорини III покоління. Код АТС J01D D08. Показання: інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: гострий та хронічний бронхіти; гостра пневмонія; запалення середнього вуха; фарингіти, тонзиліти та синусити бактеріальної етіології; неускладнені бактеріальні інфекції сечостатевої системи; гострі кишкові інфекції (суспензія). Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, інших цефалоспоринів або пеніциліні, порфірія, дитячий вік до 6 місяців (суспензія) або до 12 років (капсули). Спосіб застосування та дози: Цефікс застосовують перорально під час прийому їжі. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років з масою тіла до 50 кг рекомендована добова доза призначається з розрахунку 8 мг/кг маси тіла одноразово або по 4 мг/кг маси тіла 2 рази на добу. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. Курс лікування – від 5-10 (при неускладнених інфекціях) до 10-14 днів. Добова доза для дорослих і дітей з масою тіла понад 50 кг або старше 12 років становить 400 мг (1 капсула) 1 раз на добу. Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. При інфекціях, спричинених Streptococcus pyogenes, курс лікування має бути не менше 10 днів. Для лікування неускладнених уретральних або цервікальних гонококових інфекцій рекомендується одноразова доза 400 мг. Побічні реакції: побічні ефекти, спричинені Цефіксом, незначні і виникають рідко. Можливі такі порушення:головний біль, запаморочення, втомлюваність, слабкість; еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпопротромбінемія (кровотечі і синці без видимих причин), тромбофлебіт, подовження тромбінового та протромбінового часу, агранулоцитоз; спазми кишечнику, помірна діарея, нудота, блювання, кандидози слизової оболонки рота, псевдомембранозний коліт, сухість у роті, анорексія, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, іктеричність шкіри; у поодиноких випадках – стоматит, глосит; транзиторне підвищення активності трансаміназ печінки та лужної фосфатази, білірубіну, гіпербілірубінемія, холестатична жовтяниця, іктеричність склер; підвищення азоту сечовини або креатиніну у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок; висипання, свербіж, кропив'янка, анафілаксія, мультиформна еритема або синдром Стівенса-Джонсона, сироваткова хвороба, пурпура, артралгія, гарячка; підвищене потовиділення, макулопапульозні та везикулобульозні висипання, грибковий дерматит, злущення епітелію, сухість шкіри, випадання волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз; вагінальні кандидози (вагінальний свербіж або виділення); підвищення азоту в сечовині крові та креатиніну; більшість лабораторних змін транзиторні та не мають клінічного значення. Можлива позитивна реакція на кетони у сечі в тестах із застосуванням нітропрусиду, але не з нітрофериціанідом. Прийом цефіксиму може призводити до хибнопозитивних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, зміни показників печінкових та ниркових проб.

Р.п.:№UA/4151/01/01, №UA/4151/02/01.

МЕДАКОМ
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Урология Донбасса: путь к Олимпу

Сведений о том, как лечили урологических больных на востоке Украины в XVII-XVIII веках, практически нет. Известно лишь, что знахари, костоправы использовали для лечения в основном различные травы и коренья, не прибегая, как правило, к хирургическим операциям. О том, как развивалась урологическая служба восточного региона Украины, рассказал выдающийся врач, профессор, основатель кафедры урологии и оперативной нефрологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, председатель Ассоциации урологов Донецкой области, член Всемирной и Европейской ассоциаций урологов Петр Степанович Серняк.

П.С. Серняк

Петр Степанович, кто стоял у истоков зарождения урологической службы в Донецкой области?

– Вначале население нашего края было немногочисленным, своих врачей не было, а чужие сюда не заглядывали. С развитием восточной части страны стали появляться дипломированные врачи. О них следует сказать много добрых слов. Им приходилось лечить людей практически от всех болезней, благодаря чему они приобретали колоссальный врачебный опыт. И хотя «фершал» или «дохтур», как тогда величали врачей простые люди, не всегда помогали больному, их авторитет среди населения был очень велик. К сожалению, современные врачи, вооруженные теоретически и практически намного лучше, чем подвижники-медики прошлых веков, далеко не всегда побеждают болезнь.

Со второй половины XIX века, с развитием угольной промышленности, металлургии, машиностроения Донбасса, край начал бурно расти, но количество лечебных пунктов при этом не соответствовало темпам прогресса. И хотя врачи и фельдшеры конца XIX – начала XX веков обладали необходимой в тех условиях универсальностью, спасение рабочих, травмированных в шахтах и на заводах, было проблематичным, так как многих необходимых операций, в первую очередь урологических, практически не проводилось. Урология еще только начинала выделяться из курса хирургии.

7 декабря 1871 г. состоялось освящение заводской больницы Новороссийского общества каменноугольного, железного и рельсового производства. К 1890 г. в больнице было 40 коек, а в 1893 г. открылось хирургическое отделение на 30 коек, где работали два хирурга и фельдшеры. Отделением заведовал доктор С.В. Вагнер, вторым хирургом был Ф.В. Берви, из дневника и операционного журнала которого стали известны некоторые подробности работы хирургического отделения Юзовской (заводской) больницы. В частности, в отделении были холодная и горячая вода, от антисептики перешли к асептике. Применялись масочный ингаляционный наркоз, местная и спинномозговая анестезия. Количество проводимых операций ежегодно увеличивалось, и к 1905 г. было выполнено 250 хирургических и урологических оперативных вмешательств. Здесь впервые были выполнены цистолитотомия, сшивание разрыва уретры и нефрэктомия. Значительно улучшилась ситуация после приобретения в 1907 г. доктором Ф.В. Берви рентген-аппарата.

Юзовская больница успешно функционировала вплоть до 1923 г., затем в связи с расширением завода была переведена в другое здание и получила название «Земская больница».

Рентген-кабинет заводской больницы, доктор Ф.В. Берви, 1907 г.

Медперсонал заводской больницы, 25 марта 1916 г.

Несмотря на большое распространение заболеваний органов мочевой и половой системы, в начале XX века доступ к квалифицированной урологической помощи на Донбассе был все еще ограничен. Специализированных урологических клиник, отделений и специалистов не существовало, если не считать тех отдельных врачей, которые, оставаясь общими хирургами или венерологами, уделяли некоторое внимание вопросам урологии. Лишь в нескольких городах области (Юзовке, Макеевке, Горловке, Мариуполе) существовали урологические койки при хирургических отделениях с опытными специалистами во главе.

После революционных событий 1917 г. что-то изменилось в лучшую сторону?

– После 1917 г. хирургическая служба на Донбассе сначала совсем пришла в упадок, затем стала медленно налаживаться, но урологией занимались лишь отдельные врачи. Практически отсутствовали данные медицинской статистики времен гражданской войны. В это время Донецкий край был «военным и политическим полигоном». Эти слова принадлежат человеку, о котором не упомянуть нельзя. Это известный революционер, политический деятель Ф.А. Сергеев, более известный как Артем, в последние годы своей жизни – председатель ЦК Всероссийского союза горнорабочих. При нем были организованы уполномоченные отделы здравоохранения, отвечающие за состояние здоровья «работающих», «детей» и «иждивенцев», штаты медиков и нормы обеспечения больных. Урологическую помощь тогда оказывали практически все медики фельдшерского и врачебного звена в силу личного понимания проблемы. Специалистов-урологов, в отличие от крупных городов России, на Донбассе не было. Трагическая смерть Артема в 1921 г., а также последовавшие затем периоды голода и репрессий отрицательно сказались на уровне оказания специализированной медицинской помощи жителям региона. Однако стоит сказать, что дело отца позднее продолжил его сын – генерал-майор авиации А.Ф. Сергеев, который принял активное участие в развитии медицины региона, и в частности урологии.

До 1924 г. большинство больных урологического профиля направлялось в г. Харьков. После приезда в 1924 году в г. Сталино замечательного врача, ученого Владимира Матвеевича Богославского, ученика известного хирурга Сергея Ивановича Спасокукоцкого, начался новый этап в развитии хирургии и урологии региона.

Правда ли что Владимир Матвеевич очень многое сделал для медицины Донбасса?

– Безусловно, в г. Сталино В.М. Богославский стал заведующим вторым хирургическим отделением Первой советской больницы. Это отделение стало подлинным центром хирургии региона. Здесь он развернул многогранную хирургическую деятельность, особенно в области урологии, которая находилась тогда на Донбассе еще только в зачаточном состоянии. Можно без преувеличения сказать, что В.М. Богославский сделал для Донбасса то, что сделал для России в области урологии Сергей Петрович Федоров.

В 1924 г. Владимир Матвеевич оборудовал первый в г. Сталино урологический кабинет и начал вести прием больных, выполнять урологические операции. Сам Богославский был блестящим хирургом, выдающимся ученым, педагогом-наставником во всех разделах хирургии: общей, факультетской, госпитальной.

Именно в этот период было начато оказание активной урологической помощи населению, поэтому 1924 г. можно считать датой рождения урологической службы на Донбассе. В этой связи нельзя не упомянуть врачей практического здравоохранения, занимающихся также лечением урологических больных, – Ф.В. Берви, И.Г. Рабиновича, М.Г. Купершляка.

Владимир Матвеевич впервые предложил и внедрил в практическое здравоохранение первичный шов уретры при ее травматическом повреждении. Это было новое направление в оказании помощи при повреждении уретры, которое получило дальнейшее развитие в урологической практике страны и отражено в кандидатской диссертации З.П. Веселовой (ученицы профессора В.М. Богославского), монографии профессоров А.В. Люлько, А.Е. Романенко и П.С. Серняка «Повреждение органов мочеполовой системы» (1981), а также в многочисленных докладах на форумах урологов.

С годами у профессора появилась целая плеяда талантливых учеников, которые внесли свой вклад в развитие урологии Украины. Сподвижниками и учениками В.М. Богославского были молодые хирурги г. Сталино: П.П. Раевский, доцент кафедры госпитальной хирургии; З.И. Стукало, главный хирург областного отдела здравоохранения; в послевоенные годы: Л.Н. Кузьменко, профессор, директор Сталинского, а затем Львовского медицинского института. В области оказания урологической помощи работал ученик Владимира Матвеевича Ф.М. Осипов – доцент кафедры факультетской хирургии.

12 июня 1930 г. было принято решение Совета народных комиссаров Украины об открытии в г. Сталино медицинского института. Учебный год начался 28 ноября 1930 г. Первую лекцию (по нормальной анатомии) прочитал профессор М.А. Довгялло. Этот день считается датой рождения медицинского института. Вопрос о научно-педагогических кадрах частично решался за счет преподавателей, приглашенных из других учреждений, в частности можно назвать хирурга В.М. Богославского, гистолога В.А. Равина, рентгенолога И.А. Кунина.

Старались ли врачи наряду с лечебной работой развивать и научную деятельность?

– Безусловно. В 1936 г. на IV Всероссийской конференции урологов И.Г. Рабинович поделился опытом, выступив с программным докладом «Травматические

повреждения почек». В этом же году вступила в строй Шлаковая больница, которую в народе называют «Шлаколечебницей». Несмотря на эволюционные изменения в целом, темпы развития урологической службы на Донбассе начала XX ст. нельзя назвать высокими, о чем говорят такие показатели: через 14 лет после организации первого урологического кабинета в 1938 г. урологическая служба была представлена лишь 4 амбулаторными приемами и 58 урологическими койками. Поэтому говорить о стройной системе урологической службы в этот период не приходится. И все же, как говорится, младенец родился: начало урологической службе на Донбассе было положено.

Развитие урологической службы на Донбассе было прервано войной. Как ее восстанавливали после изгнания немецких оккупантов?

– После освобождения Донбасса в 1943 г. и возвращения некоторых опытных врачей-хирургов из действующей армии началось возрождение медицинских учреждений как в областном центре, так и на периферии. Это был очень непростой процесс и очень трудное время для всей страны, ведь необходимо было в короткие сроки восстанавливать промышленность: разрушенные фабрики и заводы, затопленные шахты. Ситуация на Донбассе осложнялась его промышленной спецификой, что крайне негативно отражалось на здоровье жителей. Так, например, если в целом по Украине мочекаменной болезнью страдало 260 человек на 100 тыс. населения, то в Донецкой области этот показатель был почти в два раза выше – 480 человек. Частыми и беспощадными заболеваниями жителей края стали опухоли почек, мочевого пузыря, предстательной железы и наружных половых органов.

Особо стоит подчеркнуть урологические заболевания горняков. Шахтеры с травматическими повреждениями почек, спинного мозга, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала всегда нуждались в специализированной урологической помощи. Уровень травматических повреждений мочевой системы у населения Донбасса, включая горняков, был в 3-4 раза выше, чем в среднем по Украине. Хронические простатиты относятся к профессиональным заболеваниям шахтеров. Они приводят к снижению половой и детородной функций молодых мужчин, а в итоге – к психологическим травмам и семейным трагедиям.

Коллектив кафедры госпитальной хирургии

Лишь спустя 30 лет после окончания войны был достигнут довоенный уровень по количественным показателям, характеризующим систему урологической службы. Кроме того, ощутимо улучшалась материальная база здравоохранения, заметно возрос приток молодых специалистов в медицину. Пришло время решительно наступать на человеческие недуги, и в том числе на урологические болезни. Послевоенное бурное развитие урологии на Донбассе связано в первую очередь с именем профессора Каро Томасовича Овнатаняна. В сентябре 1952 г. К.Т. Овнатанян единогласно был избран заведующим кафедрой факультетской хирургии Донецкого (Сталинского) медицинского института им. М. Горького. Именно на Донбассе наиболее полно проявились главные черты Каро Томасовича как врача-хирурга, ученого, педагога и общественного деятеля.

Докторская диссертация К.Т. Овнатаняна была посвящена механизму расстройства мочеиспускания при так называемой гипертрофии предстательной железы. Тема расстройства мочеиспускания при заболеваниях почек, мочевыводящих путей и половых органов вызывала у Каро Томасовича повышенный интерес на протяжении всей его врачебной деятельности. Помимо урологии, К.Т. Овнатанян проявил большой интерес и к другим разделам хирургии. На Донбассе он создал свою школу, воспитал большую группу опытных врачей, среди которых Л.Г. Завгородний, В.С. Карпенко, В.Г. Маковский, И.В. Мухин, Л.А. Тараненко, Я.Г. Колкин, П.С. Серняк, Р.И. Новикова и многие другие. Важным событием для развития урологии в Донецкой области было открытие в 1971 г. кафедры урологии при Донецком медицинском институте им. М. Горького. Профессорско-преподавательский состав кафедры представлял собой коллектив опытных хирургов-урологов (завкафедрой: д.м.н. П.С. Серняк, ассистенты: к.м.н. В.Г. Маковский, к.м.н. В.И. Алексеенко, к.м.н. В.Я. Сафронов, к.м.н. А.М. Богомолов, Н.В. Коваленко).

Научная школа, созданная К.Т. Овнатаняном, – единомышленники и друзья, 1960 г.

Каро Томасович в кругу коллег

Чем были заняты сотрудники кафедры помимо учебно-методической работы?

– Каждый сотрудник кафедры был закреплен за межрайонным урологическим отделением, где вел большую организационную и консультативную работу. Нередко мы выезжали в районные центры и города области с целью оказания практической помощи молодым врачам-урологам. Так, доцент В.Г. Маковский изучал причины артериальной нефрогенной гипертонии и методы ее лечения. Этой теме была посвящена его кандидатская диссертация. Перед доцентом Виталием Ивановичем Алексеенко была поставлена задача: усовершенствовать диагностику ранних форм туберкулеза мочеполовой системы у жителей Донецкой области, а также разработать современные методы антибактериальной терапии и хирургические методы лечения туберкулеза почек. Как известно, мочекаменная болезнь в Донецкой области является эндемическим заболеванием, в связи с чем в клинике выполнялось всестороннее изучение методов ее лечения. Ассистент Владимир Яковлевич Сафронов изучал проблему заболеваний единственной почки. Опыт более 200 наблюдений он обобщил в своей диссертационной работе.

Коллектив клиники пристальное внимание уделял изучению проблемы послеоперационной адаптации больных с мочекаменной болезнью при единственной почке в условиях внедрения в клиническую практику малоинвазивных методов лечения.

Приоритетным научным направлением коллектива клиники в 60-70-х гг. XX века было изучение аденомы предстательной железы (доброкачественной гиперплазии предстательной железы). По данным эпидемиологического исследования в Донецкой области, у мужчин в возрасте 60-80 лет доброкачественная гиперплазия предстательной железы наблюдалась в 87% случаев. В клинике и урологических отделениях области частота оперативных вмешательств в связи с этим заболеванием занимала до 30-40% в структуре урологической хирургической активности. В 1960-1980-х гг. изучение доброкачественной гиперплазии предстательной железы отражено в четырех диссертационных исследованиях, многочисленных журнальных статьях и выступлениях на съездах и конференциях различного уровня. В этот период было опубликовано много научных трудов. Я в своей кандидатской диссертации «Одномоментная чреспузырная аденомэктомия с первичным глухим швом мочевого пузыря, выполненная надлобковым дугообразным внебрюшинным разрезом» предложил, разработал и утвердил новое прогрессивное направление в хирургии предстательной железы, что резко сократило сроки лечения, значительно уменьшило частоту осложнений и летальность.

В работе К.Т. Овнатаняна и соавт. «Томография и ее значение в диагностике опухолей предстательной железы» решались вопросы дифференциальной диагностики аденомы и рака предстательной железы. Предложенная здесь методика томографии предстательной железы была с интересом встречена и принята на вооружение практическими врачами, поскольку являлась простым и доступным исследованием для любого лечебного учреждения, не требующим специального оснащения и аппаратуры.

В своих работах «Анестезия и кровопотеря при аденомэктомии» (1975), «Перидуральная анестезия в урологии» («Урология и нефрология», 1978) я подробно изложил многолетний опыт хирурга, отражающий особенности анестезиологического обеспечения больных аденомой предстательной железы, отягощенной сопутствующей патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем, эндокринными и другими заболеваниями.

Применение перидуральной анестезии, повышающей операбельность больных в пожилом и старческом возрасте, способствовало уменьшению послеоперационных осложнений и летальных исходов.

Широкое внедрение в клиническую практику антибиотиков, с одной стороны, уменьшило количество гнойно-септических осложнений, а с другой – создало угрозу появления антибиотикорезистентных возбудителей. Изучение госпитальной инфекции дало возможность по-новому лечить больных с доброкачественной гиперплазией простаты, осложненной острой задержкой мочи. Пациенты, поступившие с этими патологиями в ургентном порядке, обследовались и через 2 ч пребывания в стационаре переводились в операционную, где им выполнялась ургентная аденомэктомия (чреспузырная или позадилобковая). В связи с этой проблемой была выполнена кандидатская диссертация А.Ф. Каракуца «Неотложная чреспузырная аденомэктомия» (1984).

Ургентная аденомэктомия быстро получила распространение в Донецкой области, ее стали выполнять в клинике урологии, а также в межрайонных отделениях. Главным итогом внедрения ургентной аденомэктомии стало снижение частоты гнойно-септических осложнений и сроков пребывания больного на стационарном лечении. Разработка методов остановки кровотечения во время операции и в послеоперационном периоде, а также внедрение медикаментозной терапии и высокий профессионализм хирургов позволили значительно расширить показания к хирургическому лечению больных с отягощенным анамнезом (перенесших инсульт, инфаркт и другие заболевания). Этой теме была посвящена кандидатская диссертация аспиранта Мадшебура Рахмана из Бангладеш «Хирургическое лечение больных аденомой предстательной железы, отягощенное сопутствующими заболеваниями» (1988).

Гости клиники урологии

Продолжение на стр. 30.

Урология Донбасса: путь к Олимпу

Продолжение. Начало на стр. 28.

В 1984 г. я совместно с И.Ф. Юндой и А.В. Люлько написал монографию «Заболевания предстательной железы», в которой были представлены данные о физиологии и патофизиологии предстательной железы, а также об этиологии и патогенезе, особенностях клинических проявлений, дифференциальной диагностики аденомы и рака предстательной железы; современные взгляды на принципы лечения и вопросы реабилитации больных с аденомой и раком предстательной железы. Таким образом, в цикле описанных выше работ сотрудников кафедры урологии (1970-1980 гг.) всесторонне были освещены вопросы диагностики, предоперационной подготовки, обезболивания, хирургической техники, послеоперационного ведения, профилактики осложнений и организации неотложной помощи больным с заболеваниями предстательной железы.

В 80-е годы прошлого века в клинике урологии были разработаны новые методики лечения уросепсиса и осложненных форм мочекаменной болезни, в частности высокоэффективные способы экспресс-диагностики уросепсиса, принципы проведения экстракорпоральной дезинтоксикационной терапии (гемодиализ, гемосорбция, плазмаферез, ксеноперфузия). Огромное значение придавалось проблеме профилактики, диагностики и лечения уросепсиса, так как исход заболевания во многом зависел от эффективности терапии. Итоги научной и практической деятельности сотрудников клиники урологии отражены в докторской диссертации В.К. Денисова «Диагностика, лечение и профилактика уросепсиса» (1991), в кандидатской работе В.В. Захарова «Использование плазмафереза в лечении уросепсиса» (1993) и многочисленных публикациях сотрудников клиники в медицинских журналах.

В каких значимых событиях в истории медицины Донецкого региона Вам удалось принять непосредственное участие?

– В начале 1960-х гг. в клинике урологии был освоен и пущен в ход первый в Донбассе и второй в Украине аппарат «искусственная почка», благодаря которому были спасены жизни многих сотен больных. В середине 1980-х гг. в клинике урологии было организовано первое в УССР отделение по пересадке донорской почки. По количеству и результатам пересадок почек, осуществляемых в нашей стране, мы уступали только киевским трансплантологам. Я горжусь своими учениками, выросшими в профессионалов-трансплантологов, – профессорами В.К. Денисовым, В.В. Захаровым и многими другими.

Нами была выработана и предложена для практического использования система оказания помощи пострадавшим шахтерам (с синдромом длительного сдавливания мягких тканей) на этапах медицинской эвакуации, что являлось руководством к действию и в случае стихийных бедствий. Выработанная у нас система оказания помощи пострадавшим была принята на уровне Министерства здравоохранения Союза.

Используя наследие замечательного хирурга Владимира Матвеевича Богославского, мы активно занимались пластическими операциями на мочеиспускательном канале, в том числе применяли первичный шов уретры. Наш опыт стал достоянием межрайонных урологических отделений Донбасса. Накопив большой опыт в хирургии доброкачественной гиперплазии предстательной железы, мы убедились, что одномоментная позадилонная аденомэктомия имеет ряд преимуществ перед другими операциями. Впервые в Донбассе была разработана и внедрена ургентная одномоментная аденомэктомия с глухим швом мочевого пузыря. Это позволило уменьшить послеоперационные осложнения, летальность, а также снизило экономические затраты на лечение пациентов.

В начале 90-х годов XX века мы перешли на применение трансуретральных вмешательств при заболеваниях предстательной железы, мочевого пузыря и уретры. Впервые на Донбассе мы внедрили пластические операции при стрессовом недержании мочи у женщин, тем самым изменив качество их жизни. Значительные успехи были достигнуты в лечении мочекаменной болезни. В клинике всегда использовались передовые мировые технологии. Так, с 1996 г. широко применяется литотриптер. Были освоены процедуры контактной и дистанционной литотрипсии, подготовлены высокопрофессиональные кадры. В конце 90-х гг. прошлого века в нашей клинике кардинально обновились методы оперирования пациентов по поводу рака почки, мочевого пузыря и предстательной железы (радикальная нефрэктомия, радикальная цистэктомия с созданием илиального мочевого пузыря, радикальная простатэктомия). Освоение техники новых операций положительно сказалось на результатах лечения и качестве жизни пациентов.

Первый запуск аппарата «искусственная почка»

Какую роль в развитии урологической службы на Донбассе сыграла Ассоциация урологов области?

– История этой организации связана с научными обществами урологов Украины, кафедрой урологии и нефрологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького. В 1973 г. на Втором съезде урологов Украины в г. Киеве председателем Научного общества урологов Украины был избран профессор В.С. Карпенко. За эти три десятилетия в Донецкой области была создана урологическая служба области и основана школа урологов Донбасса. В 1972 г. в клинике урологии состоялось собрание урологов Донецкой области, в котором участвовал директор Киевского института урологии и нефрологии, главный уролог МЗ Украины, профессор В.С. Карпенко. На этом собрании было создано Донецкое областное научное общество урологов, председателем которого был избран я. Всего за этот период было проведено более 170 заседаний, на каждом из которых собиралось до 100 и более урологов Донецкой области. Периодически в работе общества принимали участие фтизиоурологи, детские урологи. Неоднократно проводились совместные заседания общества урологов с научными обществами хирургов, онкологов, анестезиологов, гинекологов Донецкой области. Такое внимание к развитию урологической службы Донбасса способствовало ее скорейшему усовершенствованию, что позволило уже в конце XX столетия считать ее одной из лучших в Украине.

Как изменялись показатели, характеризующие деятельность урологической службы в 2000-х гг.? Что нового было привнесено в работу?

– В сентябре 2003 г. Донецкое областное научное общество урологов было преобразовано в Донецкую областную ассоциацию урологов. Состояние урологической службы в 2000-х гг. можно оценивать как нормальное, ведь стали полноценно функционировать 16 урологических отделений мощностью от 30 до 60 коек. Кроме того, в составе хирургических отделений

Съезд хирургов Украины. Академик Н.А. Амосов и профессор П.С. Серняк

5 городов работали урологические койки (всего 30). В целом в этот период в Донецкой области было 800 урологических коек. Прием больных осуществляли в 65 поликлинических отделениях. Из них в городах – 49, в районах – 11, в областных учреждениях – 5.

Донецкая областная ассоциация урологов внесла весомый вклад в развитие урологической службы. А сейчас врачи проходят в течение двух лет интернатуру по урологии. Есть возможность обучаться в магистратуре, клинической ординатуре, аспирантуре. За пять лет прошли курсы специализации по урологии 6 врачей-хирургов. Около 30 урологов ежегодно проходят предаттестационный цикл обучения на кафедре. В настоящее время заседания Ассоциации урологов Донецкой области проводятся четыре раза в год. На заседаниях основными тематическими направлениями являются диагностика и лечение мочекаменной болезни, онкоурологических заболеваний, травматических повреждений мочеполовой системы, воспалительных заболеваний.

Обсуждение прогрессивных методов обследования и лечения стимулирует практикующих врачей к применению передовых технологий в своей работе, что позволяет значительно повысить качество медицинской помощи урологическим больным.

Неуклонно увеличивается удельный вес малоинвазивных вмешательств и операций. В 2007 г. выполнено 4946 таких манипуляций по сравнению с 2473 в 2003 г.

В клинике урологии УНИПО широко используются лапароскопические операции на почках, мочевом пузыре, предстательной железе. В частности, в 2010 г. было выполнено более 200 лапароскопических операций по сравнению с 9 в 2003 г. Сотрудники ДОКТМО также активно начали выполнять лапароскопические операции.

Изучая историю Ассоциации, можно проследить эволюцию методов оказания медицинской помощи урологическим больным. К примеру, накопленный опыт лечения острой почечной недостаточности позволил перейти к проведению программного гемодиализа при хронической нефропатии и затем к трансплантации почки.

При доброкачественной гиперплазии предстательной железы двухмоментная простатэктомия ушла в историю. Ее сменило одномоментное вмешательство. Донецкие урологи являются пионерами ургентной простатэктомии. В настоящее время широко используется трансуретральная резекция простаты.

При мочекаменной болезни открытые хирургические вмешательства уступили место менее инвазивным способам лечения. Наибольшее развитие получила контактная литотрипсия. При опухолях мочевого пузыря чаще используются трансуретральная резекция и цистэктомия с созданием кишечных кондуитов.

При раке простаты повсеместно внедрены исследования простатспецифического антигена, трансректальное ультразвуковое исследование. Полифокальная биопсия предстательной железы производится под УЗИ-контролем, определяется число Глисона. Шире выполняется радикальная простатэктомия, в том числе лапароскопическая. При раке почки наряду с радикальной нефрэктомией выполняются и органосохраняющие вмешательства. Все это говорит о росте профессионального уровня урологов Донецкой области.

Ассоциация урологов Донецкой области всегда была важной и необходимой профессиональной средой, благодатной почвой для врачей, которые занимаются научными исследованиями. За период существования Ассоциации на заседаниях были заслушаны и обсуждены более 10 докторских и 30 кандидатских диссертационных работ, а также результаты исследований донбасских урологов, представлялись интересные наблюдения из практики, ежегодно подводились и анализировались итоги работы урологической службы в Донецкой области.

Нельзя не отметить тот факт, что Ассоциация вырастила плеяду опытных врачей и заведующих отделениями: В.И. Визинкова, П.П. Чумака, Э.З. Минасьянца, С.В. Ткаченко, С.Г. Фролова, В.Г. Кобец, А.И. Сагалевича, Д.Б. Резникова и многих других. Растет смена молодых урологов, и Ассоциация играет важнейшую роль в передаче им накопленного опыта, необходимого для нормального развития современного врача.

Профессор П.С. Серняк среди студентов 4-го курса из Туниса

– Как известно, уровень культуры и эффективность медицинского обслуживания во многом определяются тем, как в практику здравоохранения внедряются достижения науки и накопленный положительный опыт. Перед каждым врачом стоит важная задача – систематически повышать уровень своих теоретических и практических знаний, мастерства, неуклонно развивать клиническое мышление, совершенствовать методы обследования и лечения больного. «Во врачебном искусстве нет врачей, окончивших свою науку», – говорил М.Я. Мудров. Для современного уролога эти слова особенно актуальны. Медицинская наука сегодня развивается настолько стремительно, что знания, приобретенные 5-6 лет тому назад, без дальнейшего совершенствования могут не только оказаться недоступными для практической деятельности, но и замедлять темпы прогресса в медицинской отрасли. Резкий в своих суждениях Н.М. Амосов считал: «Что касается интеллекта у наших практикующих врачей, то при всем моем оптимизме скажу, что знания наших врачей ниже, чем там (в Европе). Они меньше знают и еще меньше умеют по сравнению со своими зарубежными коллегами». Кроме того, он говорил о безответственности наших врачей: «В США чуть что – сразу в суд. Врач там постоянно под «дамокловым мечом», и это заставляет его все время шлифовать квалификацию. А наш – не учит, конкуренции нет, отбора нет».

Ассоциация была создана как раз для того, чтобы устранить разрыв между современными высокими научными разработками и реальными знаниями врачей на местах, разрыв между врачами и пациентами, так как современная система здравоохранения недостаточно внимания уделяет освещению медицинских

Делегаты СНГ на Всемирном конгрессе урологов, г. Монреаль, Канада,1997 г.

Конгресс урологов Европы

проблем в средствах массовой информации – прессе, телевидении и радио. Но такая работа сейчас жизненно необходима, потому что, не получая информации о болезнях из компетентных научных источников, пациенты обращаются к нетрадиционным методам лечения, которые часто предлагаются людьми, далекими от медицины, желающими нажиться на человеческом горе.

Анализируя Ваш рассказ, становится понятно, что процесс развития урологической службы Донбасса был очень сложным и неоднозначным: врачи-урологи с момента создания службы напряженно трудились не ради признания и получения благодарностей, а для облегчения страданий больных людей. На Ваш взгляд, каким проблемным вопросам в работе урологической службы следует уделять первоочередное внимание в настоящее время?

– К сожалению, здравоохранение, как и культура, в нашей стране всегда финансировались недостаточно. Мне приходилось годами выбивать средства для приобретения новой аппаратуры. Развал Советского Союза ухудшил положение здравоохранения. Ныне оно финансируется по остаточному принципу. Чтобы быть на уровне современной медицины, нужна не разовая помощь, меценатство и спонсорство, которые я весьма приветствую и ценю, – нужно постоянное внимание государства, нужна концепция развития отрасли, медицинской и фармацевтической промышленностей. И тогда медицина не будет выглядеть попрошайкой с протянутой рукой, а у врача будет стабильный заработок, от чего в выигрыше останутся как здоровые, так и больные люди, а в конечном счете – государство.

Петр Степанович, расскажите о тех учителях, которые помогли Вам состояться как личности, как основателю кафедры урологии и оперативной нефрологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

– Конечно, моя жизненная дорога не была гладкой и легкой. Однако я был тверд в своем намерении стать хорошим врачом: я приехал в город за знаниями, не владея толком ни одним языком. Ученик вечерней школы, учащийся техникума, слушатель подготовительных курсов, студент Ужгородского университета, а затем Львовского медицинского института. И вот я врач, кандидат медицинских наук, доктор медицины, профессор. И тем, чего мне удалось достигнуть, я, прежде всего, обязан себе и родителям, приучившим меня к труду, а также старшим товарищам, которые вели меня по дороге знаний, науки.

На всех этапах моего непростого пути мне встречались добрые и сердечные учителя и наставники. В родной Перегримке со мной многим поделился чудесный учитель, поляк Тадеуш Чечяк, в Ужгороде – душевный украинец Остап Хичи, в Донецке – человек энциклопедических знаний, знаменитый хирург, профессор Каро Томасович Овнатанян. Всегда буду помнить дружбу с Леонтием Григорьевичем Завгородним, замечательным хирургом, добрым и неутомимым, моим первым старшим коллегой. Бывало, мы с ним, являясь дежурными врачами, оказывали помощь пятнадцати, а то и двадцати травмированным рабочим. Сильно уставали, но быстро приходили в себя. Хорошо быть молодым...

Будучи врачом, я многому научился у доцента клиники факультетской хирургии Федора Макаровича Осипова. Он обладал не только искусством врачевания, но и умением создавать в общении с больным атмосферу доверия. Было чему поучиться и у Виктора Степановича Карпенко, участника Великой Отечественной войны, начавшего свой путь на медицинском поприще фельдшером и ставшего впоследствии одним из наиболее известных в Украине ученых. В должности главного уролога Украины он всегда был нашим другом и защитником.

Первым доцентом кафедры урологии был Вадим Германович Маковский, отличный хирург и прекрасный человек. Во время сложнейших операций он всегда являл собой пример спокойствия и находчивости.

Разве можно упомянуть всех, с кем меня сталкивала судьба, кто помог мне стать личностью, кто помог в трудную минуту, а они были, трудные минуты и дни! И пусть не посетуют на меня те, кого я не назвал. Однако не могу не сказать о руководителях области В.И. Дегтяреве, Б.В. Качуре, Д.М. Гридасове, о министрах угольной промышленности Украины Н.М. Худосовцеве, Н.К. Гринько, Н.С. Сургае, заместителе министра по экономике П.Н. Иванове. Эти люди много сделали для того, чтобы медицинская служба в Донбассе стала на ноги, чтобы у нас появились новые поликлиники, больницы, медицинские пункты. Особенно нас, врачей, понимал и всячески поддерживал министр угольной промышленности УССР Николай Константинович Гринько. Талантливый руководитель, человек большой души, он сделал все, чтобы медицинская служба Донецкого региона имела современное медицинское оборудование.

Всегда был отзывчив к нашим просьбам директор шахты им. Калинина Николай Степанович Лунев. В частности, я благодарен ему за то, что он нас, медиков, близко ознакомил со спецификой шахтерского труда, что помогло более точно разработать методы лечения специфических урологических заболеваний горняков: острой почечной недостаточности, мочекаменной болезни, шахтной травмы и т.д. Так, однажды мы оказались на глубине 900 метров вместе с космонавтом Германом Степановичем Титовым. Когда мы поднялись на поверхность, наши робы были мокры от пота, а в резиновых сапогах хлюпала вода, а ведь мы не работали, а были только экскурсантами. И мы в очередной раз увидели, каков он, шахтерский труд...

Надежным другом клиники урологии был опытный хозяйственник областного центра Владимир Николаевич Рощин, управляющий трестом «Южэлектросетьстрой». Его помощь была решающей в оформлении кафедры урологии демонстрационными методическими материалами на профессиональном художественном уровне, что помогло улучшить учебный процесс, сделать его более эффективным и наглядным. Работая в г. Донецке директором шахты имени А.Ф. Засядько, а потом в г. Киеве на высоком посту, Ефим Леонидович Звягильский оказал неоценимую помощь в усовершенствовании урологической помощи жителям региона, оказав содействие в снабжении клиники урологии новейшим оборудованием.

Не только в светлые дни, но и в трудное время настоящими друзьями клиники показали себя ректор Донецкого политехнического института Георгий Васильевич Малеев, академик Николай Григорьевич Чумаченко, один из руководителей нашей области Владимир Иванович Логвиненко, талантливый хозяйственный руководитель Владимир Ильич Шелудченко. Общение с ними, их духовную поддержку мне не забыть никогда!

Болеем. Разыгрывается Кубок Дэвиса

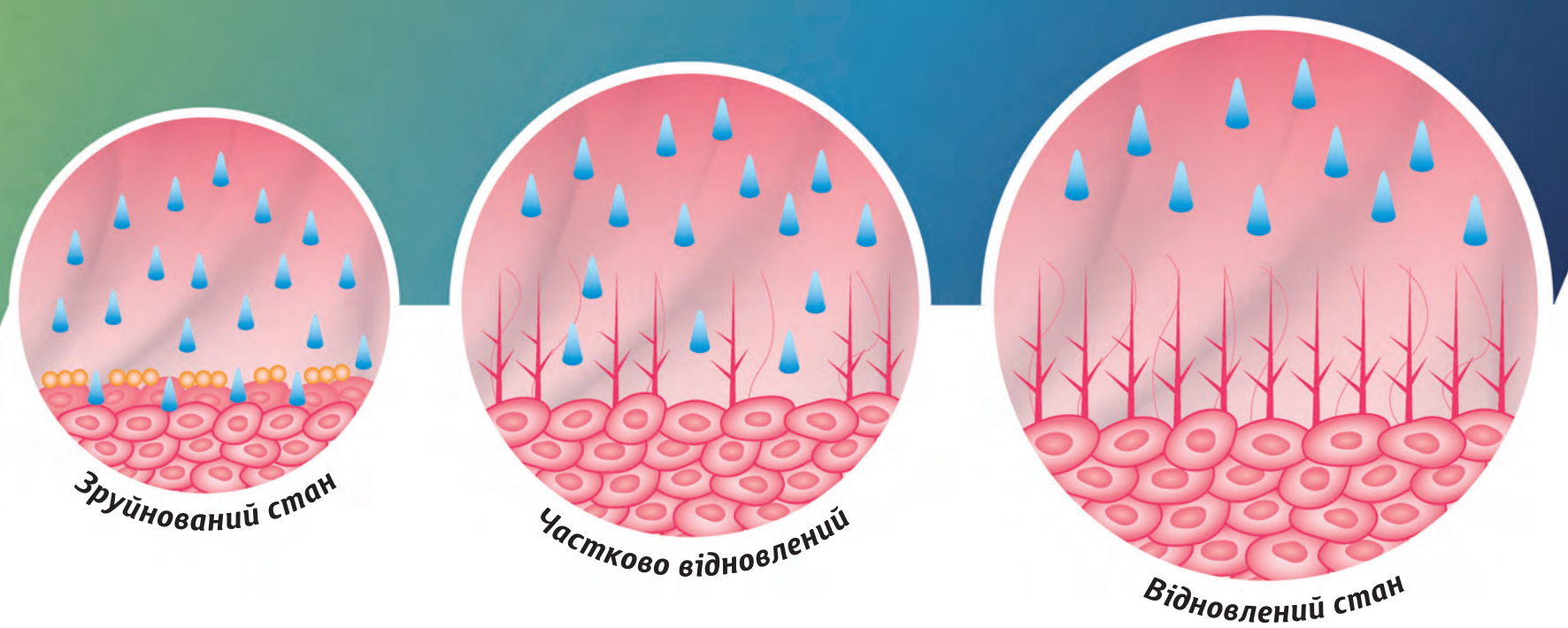
Подготовила ***Елена Щуцкая***

INSTYLAN

ІНСТІЛАН

розчин стерильний на основі гіалуронової кислоти для інтравезикального введення

Природне відновлення бар'єрної функції сечового міхура



- відновлює та захищає пошкодженний глікозаміноглікановий шар слизової оболонки сечового міхура;
- прискорює регенерацію пошкодженного уротелію;
- знижує подразнення сечового міхура та сприяє ліквідації больвого синдрому;
- сприяє нормалізації сечовипускання.

Скорочена інструкція для медичного застосування виробу медичного призначення INSTYLAN (Інстілан) – розчин стерильний на основі гіалуронової кислоти для інтравезикального введення. Склад: Гіалуронат натрію – 80 мг, Фосфатний буфер pH 7,3 – до 50 мл. Показання до застосування. Розчин призначено для тимчасового захисту та відновлення слизової оболонки сечового міхура при різних маніпуляціях (уретро-цистоскопія, променева терапія та інше). Хронічний/рецидивуючий цистит, променевий цистит, інтерстеціальний цистит, гіперактивний сечовий міхур, затримка сечі або утворення пухлин, що викликані циститом. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонента. Вагітні жінки та жінки, які годують грудьми. Діти. Спосіб застосування та дози. INSTYLAN призначений для інстиляції в сечовий міхур, яку повинен виконувати лікар, що має спеціальну підготовку, у спеціально обладнаному приміщенні, з дотриманням всіх правил асептики. INSTYLAN вводиться внутрішньоміхурово, 1 раз на тиждень. Курс складає від 4-х до 12-ти інстиляцій. Перед застосуванням температура пакету повинна бути не менше 20°С. Перед введенням INSTYLAN слід спорожнити сечовий міхур. INSTYLAN вводиться в порожнину сечового міхура за допомогою урологічного катетера на строк від 30-ти хвилин до 2-х годин. РС МОЗ УКРАЇНИ № 13660/2014 від 16.10.2014

Инстилан – современный инструмент для лечения циститов

Проблема лечения пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями мочевого пузыря (МП), в частности с интерстициальным циститом (ИЦ) и синдромом болезненного мочевого пузыря (СБМП), очень актуальна. Это обусловлено как высокой распространенностью данных состояний, так и низкой эффективностью традиционных, как правило, симптоматических методов лечения. Еще одной проблемой является то, что поскольку подавляющее большинство больных ИЦ/СБМП – женщины, они часто первично обращаются за медицинской помощью к гинекологам, практически не знакомым с данным заболеванием, которые лечат его как обычный цистит антибактериальными препаратами.
В свою очередь, урологи в ведении пациентов с ИЦ/СБМП все чаще используют современный метод патогенетической терапии – интравезикальные инстилляции гиалуроновой кислоты.

Теоретические основы

Эпителий МП, также известный как переходный эпителий или уротелий, является не просто защитой от инфекционных агентов, а специализированной тканью, которая регулирует сложные функции МП и играет активную роль в патогенезе многих заболеваний МП. Есть доказательства того, что уротелий имеет две основные активные функции: афферентную, которая информирует центральную нервную систему о локальных стимулах и таким образом принимает участие в контроле мочеиспускательного, болевого и кардиоваскулярного рефлексов; и эфферентную, или паракринную, которая связана с высвобождением медиаторов, в частности субстанции Р и тахикининов, вызывающих сокращение гладких мышц и локальную воспалительную реакцию (Arms, Vizzard, 2011; Kanai, 2011; Clemens 2010).

Эпителий МП покрыт толстым слоем гликозаминогликанов (ГАГ), выступающих неспецифическим антиадгезивным фактором, а также неспецифическим механизмом защиты от инфекции и находящихся в моче раздражителей, таких как мочевина и ионы калия. ГАГ – длинные линейные гетерогенные полисахариды с сильным отрицательным зарядом, состоящие из различного количества повторяющихся дисахаридных единиц. Несульфатированная форма ГАГ представлена гиалуроновой кислотой.

На сегодня убедительно доказано, что различные хронические воспалительные заболевания МП, в частности рецидивирующие инфекции мочевого тракта (ИМТ), химический и лучевой цистит, ИЦ и СБМП, на первом этапе развития патофизиологически связаны с потерей ГАГ слизистого слоя независимо от причины воспалительного процесса (Iavazzo et al., 2007).

Каскад событий, запускающийся при невосстановленной потере ГАГ, может приводить к хроническому повреждению эпителия и нейрогенному воспалению МП (Geppetti et al., 2008). В свою очередь, потеря уротелиальных ГАГ может происходить уже на ранних стадиях самых разных заболеваний, в частности аутоиммунных, хронических бактериальных инфекций, химических воздействий, внутрипузырных инстилляций вакцины БЦЖ, при химио- и лучевой терапии и др. Вследствие утраты уротелием водоудерживающей функции находящиеся в моче нормальные и чужеродные вещества (например, метаболиты цитотоксических препаратов, экскретируемые с мочой токсические субстанции) могут непосредственно контактировать с субэпителиальными слоями МП, вызывая воспаление и замедляя заживление поврежденного уротелия и ГАГ.

Активация содержащих белок волокон в субуротелии вызывает гиперчувствительность нейронов, которая приводит к аллодинии с повышенной частотой мочеиспускания, никтурией, ургентными позывами и болью во время мочеиспускания.

Благодаря раннему восстановлению слоя ГАГ при помощи гиалуроновой кислоты (гиалуроната натрия, гиалуронана) можно предотвратить хроническое воспаление МП и появление вышеуказанных симптомов.

Профилактика лучевого цистита

Samper и соавт. (2009) ретроспективно изучили эффективность мочепузырных инстилляций гиалуроновой кислоты 40 мг в уменьшении токсичности лучевой терапии в отношении МП, оцениваемой по критериям RTOG. В исследование включили 95 пациенток с раком шейки или тела матки, из которых 48 получали гиалуроновую кислоту за 30 мин до каждого сеанса брахитерапии. Было установлено снижение острой токсичности в отношении МП после второго сеанса (20,8% в группе гиалуроновой кислоты vs 40,4% в группе без гиалуроновой кислоты), четвертого сеанса (10,9 vs 39,1% соответственно) и за весь период исследования (2,08 vs 12,8% соответственно; $p<0,05$). По количеству проведенных сеансов брахитерапии, дозе за сеанс, общей и биологически эквивалентной дозе группы статистически не различались.

Лечение ИЦ/СБМП

Эффективность внутрипузырной терапии гиалуроновой кислотой лучше всего изучена у пациенток с ИЦ/СБМП – синдромами (симптомокомплексами), которые включают такие симптомы, как ургентные позывы, никтурия, боль в области МП и учащенное мочеиспускание. Международное общество по удержанию мочи (ICS) характеризует СБМП как жалобы на боли в области МП, связанные с его наполнением, и на учащение мочеиспускания (как ночного, так и дневного) при отсутствии инфекции или другой очевидной причины дизурии. Диагноз ИЦ включает СБМП, подтвержденный характерной цистоскопической и гистологической картиной.

Патогенез ИЦ может быть объяснен дефектами гликозаминогликанового слоя слизистой оболочки МП. Дефекты ГАГ-слоя снижают барьерную функцию уротелиальной слизи, в результате чего увеличивается чувствительность интрамуральных нервных окончаний слизистой оболочки МП к токсичным, химическим компонентам мочи, что служит причиной возникновения болевых ощущений и учащенного мочеиспускания. Согласно определению Национального института диабета, почечных и пищеварительных заболеваний (NIDDK) в процессе растяжения МП у всех пациентов с ИЦ наблюдается хрупкость слизистой оболочки, что выражается в появлении трещин, разрывов слизистой оболочки и петехиальных кровоизлияний. Эти нарушения можно предотвратить с помощью внутрипузырных инстилляций гиалуроновой кислоты, которая восстанавливает барьерную функцию слизистой оболочки МП.

В исследовании Kallestrup и соавт. (2005), проведенном в Дании, приняли участие 20 женщин с ИЦ/СБМП в соответствии с критериями NIDDK. Пациенткам в течение месяца 1 раз в неделю вводили гиалуроновую кислоту внутрипузырным методом. Введение повторяли в течение 2 мес с частотой 1 раз в месяц. После окончания курса пациенткам было предложено продолжить ежемесячные инстилляции препарата.

Все женщины были обследованы через 3 года. Никтурия и боль уменьшились в среднем на 40 и 30% соответственно. У 65% женщин, то есть у 13 из 20, был отмечен положительный эффект от проведенной терапии: 4 пациентки отмечали полное исчезновение симптомов, 7 участниц – частичное исчезновение симптомов. Средний показатель снижения боли, оцениваемой по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), в группе пациенток с полным исчезновением симптомов снизился с 47 до 9 мм, у больных с частичным ответом на терапию – с 42 до 24 мм. У женщин, прервавших лечение, и у пациенток, не отметивших положительного эффекта от терапии, изменение выраженности боли по ВАШ не наблюдалось. Гиалуроновая кислота хорошо переносилась всеми больными.

В исследовании, проведенном в Австрии, также был продемонстрирован положительный эффект (уменьшение боли) после терапии гиалуроновой кислотой (Daha et al., 2005). В данном исследовании приняли участие 48 пациенток с ИЦ, которые были разделены на 4 группы в зависимости от максимальной емкости МП (при наполнении раствором 0,9% NaCl) и снижения функциональной емкости МП (при наполнении раствором 0,2 моль/л KCl). Пациентки всех групп после терапии гиалуроновой кислотой отмечали улучшение симптомов, причем положительный эффект чаще наблюдался в группе, в которой снижение функциональной емкости МП составляло >30%.

Впоследствии эта же группа австрийских ученых провела более крупное исследование с участием 121 пациентки с ИЦ/СБМП (Riedl et al., 2007). Критерием включения был положительный модифицированный калиевый тест, указывающий на нарушение барьерной функции уротелия МП. Средний возраст больных составил 49 лет (от 17 до 83 лет), средняя продолжительность заболевания – 6 лет, средняя максимальная емкость МП в калиевом тесте – 322 мл физиологического раствора и 190 мл 0,2 М раствора KCl. Пациентки еженедельно получали инстилляции гиалуроновой кислоты (40 мг в 50 мл фосфатного буфера), в среднем каждая женщина получала 12 инстилляций. До и после лечения оценивались общие симптомы со стороны МП (по 10-балльной ВАШ) и качество жизни пациенток.

В результате был продемонстрирован положительный и стойкий эффект внутрипузырной терапии гиалуронаном на симптомы ИЦ/СБМП: об уменьшении симптомов (снижение на ≥2 балла по ВАШ) сообщили 103 (85%) пациентки. Оценка ВАШ, до начала лечения составлявшая в среднем 8,5 балла, после терапии снизилась до 3,5 балла ($p<0,0001$). Из 121 пациентки у 67 (55%) женщин по завершении лечения симптомы полностью отсутствовали или имели минимальную выраженность (ВАШ 0-2). Большинство (n=101; 84%) пациенток отметили значительное улучшение качества жизни, и 86% женщин с готовностью согласились бы на повторное лечение при необходимости.

Вследствие возобновления симптомов после окончания лечения у 43 пациенток (34,5%) внутрипузырную терапию провели еще раз с хорошим эффектом; у остальных женщин симптомы отсутствовали при наблюдении до 5 лет.

Терапия гиалуроновой кислотой хорошо переносилась. За весь период исследования после проведенных более 1,5 тыс. инстилляций единственными побочными эффектами были легкие симптомы раздражения, обусловленные катетеризацией, и эпизоды цистита при отсутствии антибиотикопрофилактики.

Таким образом, своевременная терапия с использованием интравезикальных инстилляций гиалуроновой кислоты позволяет достичь полной ремиссии ИЦ/СБМП или даже излечения у большинства пациенток, в то время как некоторые больные нуждаются в пролонгированном внутрипузырном лечении.

На сегодня получены убедительные доказательства того, что гиалуроновая кислота (гиалуронат натрия) в виде интравезикальных инстилляций является безопасным и эффективным методом патогенетического лечения и профилактики ИЦ/СБМП. Предварительные результаты указывают на перспективность этого метода при гиперактивности детрузора, небактериальном цистите и урологических злокачественных новообразованиях (Damiano, Cicione, 2011).

Подготовил ***Алексей Терещенко***

На рынке Украины доступен современный препарат отечественного производства на основе гиалуроновой кислоты для внутрипузырного введения Инстилан («Юрия-Фарм»), отличающийся высоким уровнем качества, эффективности и безопасности. Инстилан используется для временной защиты и восстановления слизистой оболочки мочевого пузыря при различных манипуляциях (уретроцистоскопия, лучевая терапия и т.д.), а также как одна из составляющих схемы лечения пациентов с хроническим/рецидивирующим циститом, лучевым и интерстициальным циститом, гиперактивным мочевым пузырем, задержкой мочи или опухолями, рост которых вызван циститом. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) 2015 г. инстилляция гиалуроновой кислоты в полость мочевого пузыря включена в алгоритм лечения синдрома болезненного мочевого пузыря.
Инстилан вводится интравезикально при помощи урологического катетера на срок от 30 мин до 2 ч с частотой 1 раз в нед. Перед введением препарата следует опорожнить мочевой пузырь и подогреть пакет с раствором не менее чем до 20°С. Рекомендованная длительность курса терапии составляет 4-12 нед.

Обзор рекомендаций KDIGO 2013

(Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) по лечению идиопатической мембранозной нефропатии

Продолжение. Начало в № 1.

7.1. Оценка мембранозной нефропатии (МН)

7.1.1. Необходимо провести соответствующие исследования для исключения вторичных причин во всех случаях МН, подтвержденной результатами биопсии.

Предпосылки

Диагноз МН констатируется на основании результатов биопсии почки. К диагностическим критериям МН относятся утолщение стенок капилляров, нормальная клеточность, отложения IgG и C3 вдоль стенок капилляров при иммунофлюоресценции и субэпителиальные депозиты при электронной микроскопии. Достаточно часто МН наблюдается в связи с нарушениями, лежащими в основе ее развития (вторичная МН). Вторичная МН чаще встречается у детей, чем у взрослых (75 и 25% соответственно) (табл. 1). Диагноз идиопатической МН (ИМН) устанавливается после исключения возможных вторичных

Таблица 1. Причины МН у взрослых (%)

Причина	Китай, Zeng и соавт. (n=390)	Япония, Abe и соавт. (n=137)	Франция, Cahen и соавт. (n=82)	Финляндия, Honkanen (n=82)	США, Ehrenreich и соавт. (n=167)
ИМН	31,8	65	79,3	69,8	62,3
Вторичные МН	68,2	35	20,7	30,2	37,7
Аутоиммунные заболевания	50	25,5	6,1	17,7	7,2
Инфекции	12	5,1	2,5	-	2,4
Новообразования	3,1	1,5	4,9	2,1	1,8
Лекарства и токсины	3,1	2,2	6,1	10,4	4,2

причин для ее развития на основании данных анамнеза, результатов физикального и соответствующего лабораторного обследования (в том числе с использованием серологических и визуализирующих методик), а также тщательного изучения почечных биоптатов при помощи световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии. При ИМН превалируют депозиты IgG субкласса IgG4, в то время как при вторичных формах МН преобладают депозиты других субклассов этого иммуноглобулина. Разделение МН на вторичную МН и ИМН крайне важно, поскольку лечение вторичной МН зависит от основного заболевания, а терапия ИМН в некоторых случаях может быть потенциально токсичной как для самого пациента, так и непосредственно для почек.

Обоснование

Частота встречаемости МН при клинически распознаваемых основных заболеваниях различается в зависимости от возраста больных и региона проживания. Верификация основного заболевания, являющего причиной развития МН, имеет большое значение для определения прогноза и стратегии лечения.

МН более характерна для взрослых (в <3% случаев заболевание обнаруживается у детей). Частота и этиология вторичных форм МН различаются в зависимости от региона проживания. Зачастую ИМН является «диагнозом исключения». Недавнее исследование показало, что у 70-80% больных с ИМН обнаруживаются циркулирующие антитела субкласса IgG4 против конформационно-зависимых эпитопов рецепторов фосфолипазы А2 М-типа. Они отсутствуют или встречаются крайне редко у пациентов с вторичной МН. Если отсутствие аутоантител к рецепторам фосфолипазы А2 при вторичных формах МН будет доказано и этот чувствительный и специфичный метод исследования аутоантител сможет использоваться в клинической практике, он может стать значимым маркером для позитивной идентификации ИМН (по принципу «не исключено»). Среди депозитов при ИМН доминируют субклассы IgG4, в то время как при вторичных формах МН чаще встречаются IgG1, IgG2 и/или IgG3.

К наиболее значимым причинам вторичной МН относятся системная красная волчанка (у молодых женщин), хронический гепатит В (особенно в странах Восточной Азии), прием лекарственных средств (нестероидных противовоспалительных препаратов, препаратов на основе золота и ртути) и злокачественные опухоли (особенно у пациентов в возрасте старше 65 лет). Перед назначением специфической иммуносупрессивной терапии должно быть проведено обследование пациента для исключения вторичной природы МН. Детальное морфологическое исследование демонстрирует наличие мезангиальных депозитов при электронной микроскопии и депозитов IgG1, IgG2 и/или IgG3 при иммунофлюоресценции в случаях вторичной МН. Эти находки позволяют заподозрить наличие вторичной формы МН (табл. 2).

Рекомендации по проведению исследований

- Необходимо проведение исследований с целью подтверждения практической ценности определения антител к рецепторам М-типа фосфолипазы А2 в контексте точности этого метода при разграничении первичных и вторичных форм МН.
- Необходимо проведение исследований для определения наиболее экономически выгодной панели обследований для скрининга злокачественных новообразований (скрытых) у пожилых пациентов, обусловливающих формирование МН.

7.2. Отбор взрослых пациентов с ИМН для лечения иммуносупрессивными препаратами

7.2.1. Мы рекомендуем начинать терапию только в группе пациентов с нефротическим синдромом и при наличии одного из следующих условий.

1. Экскреция белка превышает 4 г/сут, сохраняется на уровне более 50% от исходного и не имеет тенденции к снижению на фоне антигипертензивной и антипротеинурической терапии в течение как минимум 6 мес наблюдения (IB).

2. Присутствуют тяжелые, инвалидизирующие и угрожающие жизни симптомы, связанные с нефротическим синдромом (IC).

3. Уровень креатинина в сыворотке (СК) повышается на ≥30% в течение 6-12 мес от момента постановки диагноза, но расчетная скорость клубочковой фильтрации

Таблица 2. Возможные причины МН у взрослых

Аутоиммунные	Инфекционные
Аутоиммунные заболевания Системная красная волчанка Ревматоидный артрит Смешанное заболевание соединительной ткани Дерматомиозит Анкилозирующий спондилит Системная склеродермия Миастения gravis Буллезный пемфигоид Аутоиммунный тиреоидит Синдром Шегрена Височный артериит Болезнь Крона Реакция «трансплантат против хозяина»	Гепатит В Гепатит С Вирус иммунодефицита человека Малярия Шистосомоз Филяриатоз Сифилис Энтерококковый эндокардит Эхинококкоз Лепра
Новообразования	
Карциномы	**Другие новообразования**
Легких Пищевода Толстой кишки Молочной железы Желудка Почки Яичников Простаты Полости рта и гортани	Ходжкинская лимфома Неходжкинская лимфома Хронический лимфолейкоз Мезотелиома Меланома Опухоль Вильмса Аденома печени Ангиофолликулярная лимфома Шваннома Нейробластома Ганглионейрома надпочечников
Лекарства/токсины Золото Пеницилламин Буцилламин Препараты ртути Каптоприл Пробеницид Триметадион Нестероидные противовоспалительные препараты Ингибиторы циклооксигеназы-2 Клопидогрель Литий Формальдегид Углеводородные соединения	Разные Сахарный диабет (ассоциация или причина?) Саркоидоз Серповидно-клеточная анемия Поликистоз Дефицит α_1-антитрипсина Болезнь Вебера-Кристиана Первичный билиарный цирроз Системный мастоцитоз Синдром Гийена-Барре Уртикарный васкулит Гемолитико-уремический синдром Герпетиформный дерматит Миелодисплазия

(рСКФ) составляет не менее 25-30 мл/мин/1,73 м^2, и эти изменения не могут быть объяснены другими осложнениями (IIC).

7.2.2. Не следует применять иммуносупрессивную терапию у пациентов со стабильным СК >3,5 мг/дл (>309 мкмоль/л) (или рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) и уменьшением размеров почек по результатам ультразвукового исследования (длина почки <8 см), или у пациентов с тяжелыми либо потенциально угрожающими жизни инфекциями.

Предпосылки

Наиболее распространенным проявлением ИМН считается нефротический синдром без нарушения функции почек. При этом приблизительно у половины больных с персистирующей высокой протеинурией в итоге формируется терминальная стадия хронической почечной недостаточности (тХПН), зачастую спустя годы наблюдения. Полная ремиссия нефротического синдрома является предиктором хорошей долгосрочной почечной выживаемости и общей выживаемости. Частичная ремиссия также значительно снижает риск прогрессирования заболевания до тХПН (табл. 3). Таким образом, основной целью терапии является индукция длительной ремиссии протеинурии. Учитывая то, что все используемые в настоящее время терапевтические опции характеризуются выраженной токсичностью, отбор пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания крайне важен для минимизации побочных эффектов терапии.

Таблица 3. Определение полной и частичной ремиссии при ИМН

Полная ремиссия	Частичная ремиссия
Экскреция белка с мочой <0,3 г/сут (отношение Б/К* <300 мг/г или <30 мг/ммоль), дважды с интервалом не менее недели, при нормальном уровне сывороточного альбумина и СК	Экскреция белка с мочой <3,5 г/сут (отношение Б/К <3500 мг/г или <350 мг/ммоль) и снижение протеинурии до 50% или более от максимального уровня, дважды с интервалом не менее недели, при повышении или нормализации уровня сывороточного альбумина и стабильном СК

*белок/креатинин мочи.

Степень и длительность персистирования протеинурии в течение периода наблюдения оказываются полезными в процессе отбора пациентов для терапии. На сегодняшний день нет четкого определения понятия «точки невозврата» в контексте развития ИМН, после достижения которой риск лечения иммуносупрессивными препаратами следовало бы расценивать как неприемлемый и неоправданный. Тем не менее тяжелый тубулоинтерстициальный фиброз, атрофия канальцев и гломерулярный склероз по данным биопсии в сочетании с персистирующим повышением СК >3,5 мг/дл (>309 мкмоль/л) (или рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) и уменьшением размеров почек по результатам ультразвукового исследования могут служить индикаторами этого состояния.

Обоснование

• Пациенты со средним уровнем протеинурии <4,0 г/сут или те, кто достиг полной/частичной ремиссии, имеют хороший долгосрочный прогноз (низкий и средний уровень доказательств).

• Наблюдательные исследования естественного течения ИМН показали, что мужской пол, персистирующая тяжелая протеинурия и повышенный уровень СК на момент постановки диагноза являются предикторами риска прогрессирующего снижения функции почек в отдаленном периоде, несмотря на то что не все из этих факторов являются независимыми факторами риска. Установлено, что у 30-35% пациентов с ИМН может развиться спонтанная ремиссия нефротического синдрома, в связи с чем имеет смысл отложить проведение специфической терапии как минимум на 6 мес, назначив пациенту на этот период поддерживающую терапию, включающую препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС), за исключением тех случаев, когда у больного диагностируется необъяснимое стремительное ухудшение функции почек или присутствуют осложнения, ассоциированные с неконтролируемым течением нефротического синдрома. При этом частые спонтанные ремиссии менее вероятны, если на момент постановки диагноза у больного определяется высокий уровень протеинурии.

• Точно определить время наступления частичной ремиссии может быть затруднительно в связи с тем, что у некоторых пациентов регистрируется медленное (в течение нескольких лет) снижение протеинурии до не нефротического уровня даже при отсутствии специфического лечения.

• Существуют данные, свидетельствующие о пользе применения прогностических моделей для определения риска прогрессии ИМН (например, персистирование протеинурии >4 г/сут и/или снижение функции почек в течение 6 мес наблюдения).

• Рекомендации, касающиеся возможности продления периода наблюдения у пациентов с прогрессирующим снижением протеинурии, стабильной функцией почек и отсутствием осложнений нефротического синдрома, имеют низкий уровень доказательств.

Примерно у 80% взрослых с ИМН в дебюте заболевания выявляется нефротический синдром, а у остальных обнаруживается субнефротическая протеинурия. Течение заболевания может ассоциироваться со спонтанными ремиссиями и рецидивами. Спонтанные полные ремиссии нефротического синдрома возникают у 20% пациентов, а спонтанные частичные ремиссии – у 15-20% больных. Наступление ремиссии может быть отсрочено на длительный период (до 18-24 мес). В одном из недавних исследований среднее время до достижения ремиссии составило 14,7±11,4 мес от момента дебюта заболевания. Около 15-30% пациентов переносят один или несколько рецидивов, при этом более чем у половины больных нефротический синдром персистирует. Согласно результатам натуралистических исследований и оценкам групп плацебо в интервенционных исследованиях у 30-40% больных с персистирующим нефротическим синдромом в течение 10 лет развивается тХПН. Кроме того, пациенты с персистирующим нефротическим синдромом подвержены возникновению таких осложнений, как инфекции, тромбоэмболические события, и ускоренному прогрессированию атеросклероза, лежащего в основе развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний.

Вероятность наступления спонтанных ремиссий и прогрессирования заболевания зависит от возраста, пола, степени протеинурии и функции почек в момент постановки диагноза. Наиболее высок риск прогрессирования заболевания при протеинурии >8 г/л, персистирующей на протяжении 6 мес. Разработанный алгоритм позволяет создать модель, базирующуюся на среднем уровне протеинурии в течение 6 мес, клиренсе креатинина (КК) на момент постановки диагноза и наклоне кривой КК в течение 6 мес, которая дает возможность выделить пациентов с риском прогрессии с точностью до 85-90%. Согласно разработанной модели в группу низкого риска прогрессирования заболевания входят пациенты с нормальным КК, протеинурией <4 г/сут и стабильной функцией почек на протяжении 6 мес наблюдения. Больные со средним риском (вероятность развития прогрессирующей хронической болезни почек (ХБП) в течение 10 лет около 50-55%) имеют нормальную функцию почек на протяжении 6 мес наблюдения, но отличаются наличием протеинурии 4-8 г/сут. Высокий риск прогрессии (вероятность прогрессирования до поздних стадий ХБП в течение 10 лет – около 65-80%) констатируется при персистирующей протеинурии >8 г/сут независимо от степени выраженности почечной дисфункции. Ремиссия, индуцированная лечением, ассоциирована с улучшением прогноза.

Десятилетняя выживаемость без формирования почечной недостаточности составляет около 100% при наступлении полной ремиссии, 90% – при частичной ремиссии и 50% – при отсутствии ремиссии. Пациенты с полной/частичной ремиссией имеют сходную скорость снижения КК: -1,5 мл/мин/год при полной и -2 мл/мин/год при частичной ремиссии. Несмотря на то что спонтанные ремиссии у больных с исходно высоким уровнем протеинурии встречаются реже, шанс их развития в этой группе больных все-таки существует. Недавно сообщалось о том, что у больных с исходным уровнем протеинурии 8-12 г/сут частота спонтанных ремиссий достигает 26%, а при протеинурии >12 г/сут – 22%. Блокада РАС и 50% снижение протеинурии от исходного уровня в течение первого года наблюдения были значимыми независимыми предикторами развития ремиссии. Большинство опубликованных натуралистических исследований были выполнены в период, когда блокада РАС еще не была доступна. Долгосрочное применение блокаторов РАС при ИМН было оценено преимущественно в наблюдательных исследованиях только у пациентов с протеинурией <10 г/сут в начале наблюдения. В недавнем небольшом рандомизированном клиническом исследовании (n=27) сравнили ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (лизиноприл в дозе до 10 мг/сут) и блокатор рецепторов ангиотензина II – БРА (лосартан в дозе до 100 мг/сут) у пациентов с ИМН и вариабельной протеинурией (2,5-7 г/сут). Препараты продемонстрировали сопоставимую эффективность и снижали протеинурию в среднем до 2,5 г/сут за 12 мес. Отсутствие плацебо-контроля и невозможность включения пациентов с более высоким уровнем протеинурии (>8-10 г/сут) уменьшили ценность этого исследования. Предикативная значимость таких факторов, как гипертензия, гистологические признаки интерстициального фиброза и атрофии канальцев, постоянный повышенный уровень C5b-9 в моче и усиленная экскреция низко- или высокомолекулярных белков (β_2-микроглобулина и IgG) с мочой, подтверждается данными с низким уровнем доказательств. Стадирование МН на основании гистологических критериев имеет ограниченную область применения (прогнозирование исходов или ответа на терапию при ИМН).

7.3. Стартовая терапия ИМН

7.3.1. Мы рекомендуем проводить стартовую терапию 6-месячным курсом с чередованием циклов кортикостероидов (внутрь и внутривенно) и алкилирующих агентов (табл. 4) (IB).

7.3.2. При проведении стартовой терапии мы предлагаем отдавать предпочтение циклофосфамиду, а не хлорамбуцилу (IIB).

7.3.3. Если ремиссия не была достигнута, мы рекомендуем лечить пациентов консервативно еще в течение как минимум 6 мес, перед тем как констатировать безуспешность терапии, если только не отмечается резкое снижение функции почек или развитие угрожающих жизни симптомов, связанных с нефротическим синдромом (IC).

7.3.4. Выполнять повторную биопсию почки допускается только в тех случаях, когда у больного регистрируется быстрое снижение функции почек (удвоение СК в течение 1-2 мес наблюдения) при отсутствии массивной протеинурии (>15 г/сут).

7.3.5. Следует подбирать необходимую дозу циклофосфамида или хлорамбуцила в соответствии с возрастом больного и рСКФ.

7.3.6. Мы предлагаем постоянное ежедневное (не циклическое) использование пероральных алкилирующих агентов, которое также может быть эффективным, однако связано с большим риском токсичности, особенно при применении в течение >6 мес (IIC).

Предпосылки

В 3 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) не было получено доказательств большей эффективности монотерапии кортикостероидами внутрь в сравнении с симптоматической терапией при ИМН. Алкилирующие агенты (циклофосфамид или хлорамбуцил), назначаемые внутрь, чаще всего в сочетании со стероидами, эффективны в отношении индукции ремиссии и предупреждения тХПН. Профиль токсичности этих средств указывает на то, что циклофосфамид может быть более предпочтительным, чем хлорамбуцил.

Обоснование

Таблица 4. Циклическая кортикостероидная/цитостатическая терапия при ИМН (схема Ponticelli)

Месяц	Препараты
1	Внутривенно метилпреднизолон (1 г) ежедневно трижды затем внутрь метилпреднизолон (0,5 мг/кг/сут) в течение 27 дней
2	Хлорамбуцил внутрь (0,15-0,2 мг/кг/сут), или циклофосфамид внутрь (2,0 мг/кг/сут) в течение 30 дней*
3	Повторить месяц 1
4	Повторить месяц 2
5	Повторить месяц 1
6	Повторить месяц 2

*Контролировать уровень КС, альбумина, лейкоцитов в периферической крови и экскрецию белка с мочой каждые 2 нед в течение первых 2 мес, затем ежемесячно (до 6 мес). Если количество лейкоцитов в периферической крови снижается до <3500/мм^3, необходимо отменить хлорамбуцил или циклофосфамид до восстановления количества лейкоцитов до >4000/мм^3.

• Циклический режим применения алкилирующих агентов (циклофосфамида или хлорамбуцила) и кортикостероидов внутривенно пульсами и внутрь в течение 6 мес (табл. 4) может быть рекомендован в качестве стартовой терапии у больных с ИМН, соответствующих вышеизложенным критериям (средний уровень доказательств). Доказано, что этот режим лечения превосходит поддерживающую терапию в отношении индукции ремиссий и предупреждения долгосрочного ухудшения функции почек, включая необходимость в проведении диализа у больных с ИМН и персистирующим нефротическим синдромом. Риски и побочные явления, ассоциированные с использованием циклофосфамида при ИМН, представлены в таблице 5.

• Также использовались другие комбинированные режимы применения циклофосфамида и кортикостероидов. В некоторых случаях исследователи пренебрегали использованием метилпреднизолона внутривенно, в других предпочтение отдавалось одновременному, а не циклическому применению алкилирующих агентов и кортикостероидов на протяжении длительного периода. Однако долгосрочная эффективность и безопасность таких режимов были установлены менее отчетливо, чем при использовании циклических режимов.

Таблица 5. Риски и преимущества режима циклической кортикостероидной/цитостатической терапии при ИМН

Риски	Преимущества
Повышенный риск оппортунистических инфекций Реактивация вирусных гепатитов Алопеция Гонадотоксичность (азооспермия, нарушения овуляции) Геморрагический цистит (только на циклофосфамиде) Новообразования (миелодиспластический синдром, острый миелолейкоз, рак мочевого пузыря, рак матки)	Предотвращение ХБП и тХПН Профилактика осложнений нефротического синдрома (тромбозы, прогрессирование атеросклероза) Увеличение продолжительности жизни, улучшение качества жизни
Токсический гепатит	

• Безопасность и эффективность режимов с применением циклофосфамида внутривенно при лечении ИМН изучены недостаточно для того, чтобы можно было давать рекомендации по их использованию. Одно небольшое (с недостаточной статистической силой) контролируемое исследование прогрессирующей ИМН оказалось негативным. Таким образом, существующая доказательная база недостаточна, чтобы формировать какие-либо рекомендации относительно применения пероральных или внутривенных форм циклофосфамида.

• Полная или частичная ремиссия нефротического синдрома ассоциирована с благоприятным долгосрочным прогнозом, в связи с чем устойчивая ремиссия нефротического синдрома является приемлемой суррогатной конечной точкой для оценки общей эффективности лечения.

• У пациентов, которые получили лечение, полная или частичная ремиссия может развиться спустя 12-18 мес после завершения курса терапии, исходя из чего целесообразно дождаться окончания этого срока перед тем, как выносить решение о неэффективности терапии, при условии отсутствия ухудшения показателей сывороточного альбумина или функции почек и осложнений заболевания. В этот период пациенты должны получать ИАПФ или БРА и другую гипотензивную и/или поддерживающую терапию в соответствии с клиническими показаниями. Результаты сравнительных исследований указывают на то, что циклофосфамид отличается от хлорамбуцила более благоприятным профилем безопасности. В частности, данные с низким уровнем доказательств свидетельствуют в пользу большей частоты и длительности ремиссий на фоне применения циклофосфамида в сравнении с хлорамбуцилом.

• Кумулятивная токсичность алкилирующих средств может быть значимой и требует тщательного мониторинга. Результаты недавнего исследования режимов на основе циклофосфамида и хлорамбуцила при ИМН вызвали обеспокоенность по поводу их безопасности, поскольку была выявлена частота развития побочных явлений свыше 80%. Это противоречит данным предшествующего длительного РКИ с циклическим применением

Продолжение на стр. 36.

Обзор рекомендаций KDIGO 2013

Продолжение. Начало на стр. 34.

алкилирующих агентов и стероидов, продемонстрировавшего хорошую переносимость и приемлемо низкую частоту развития серьезных побочных эффектов. Установлено, что риск развития побочных эффектов таких режимов возрастает на фоне использования алкилирующих агентов у больных со сниженной функцией почек, лиц старших возрастных групп и/или с сопутствующими заболеваниями.

• Учитывая то, что снижение СКФ при ИМН зачастую развивается постепенно, особенно при отсутствии массивной протеинурии, любое ускорение темпов снижения СКФ указывает на присоединение другого патологического процесса (полулунный гломерулонефрит или острый интерстициальный нефрит, нередко ассоциированный с приемом медикаментов), свидетельствующее о необходимости модификации лечебной стратегии. С целью идентификации подобных состояний показано выполнение повторной биопсии почки.

• Рецидивы нефротического синдрома возникают примерно у 25% больных, получающих лечение по схеме Ponticelli. Аналогичная частота рецидивов регистрируется и у пациентов со спонтанными ремиссиями.

Открытое РКИ, в котором изучалась эффективность 6-месячного курса хлорамбуцила и стероидов, назначаемых больным альтернирующими циклами длительностью 1 мес, было начато в 1980-х гг. После окончания 10-летнего периода наблюдения 92% (n=42) пациентов, получивших лечение, и 60% больных из контрольной группы (n=39) остались в живых с сохранной функцией почек (p=0,038). Частота ремиссий достигала 61% (40% полных ремиссий) и 33% (5% полных ремиссий) в первой и второй группах соответственно. В другом РКИ аналогичный режим терапии сравнивали с монотерапией стероидами, которые применялись в течение 6 мес (хлорамбуцил был заменен на преднизон 0,5 мг/кг/сут). Гораздо большее количество пациентов из группы хлорамбуцила находились в состоянии ремиссии в течение первых 3 лет. Эти различия нивелировались на 4-м году наблюдения, возможно, из-за того, что в исследование было включено малое количество пациентов, относящихся к группе риска. Длительность ремиссии также была большей среди больных, получавших хлорамбуцил. В другом РКИ сравнивалась комбинация хлорамбуцила и стероидов с комбинацией пероральной формы циклофосфамида (2,5 мг/кг/сут) и стероидов. Ремиссии нефротического синдрома регистрировались с одинаковой частотой в обеих группах (82 против 93%, p=0,116). Однако тяжелые побочные эффекты, обусловливающие необходимость прекращения терапии, чаще развивались в группе хлорамбуцила по сравнению с группой циклофосфамида (12 и 4% соответственно). В других небольших исследованиях, нескольких метаанализах и систематических обзорах было показано, что лечение алкилирующими агентами ассоциировалось с более высокой частотой достижения ремиссий, хотя доказательств наличия отдаленных преимуществ у подобной стратегии в отношении влияния на функцию почек в этих наблюдениях получено не было.

Результаты более позднего открытого исследования схожи с данными первых исследований схемы Ponticelli. Качество жизни, оцененное по визуальной аналоговой шкале, было значительно выше в группе терапии в течение периода наблюдения. Частота развития осложнений была сопоставимой в обеих группах (лечения и контроля).

В одном малом открытом РКИ (n=29) изучалась эффективность применения циклофосфамида в комбинации со средними дозами стероидов в течение 12 мес у пациентов с ИМН и высоким риском прогрессирования (риск определялся по уровню IgG и β_2-микроглобулина в моче). Ранее было показано, что у таких пациентов показатель СК может повышаться более чем на 25% от исходного уровня с достижением концентрации СК >1,5 мг/дл (>133 мкмоль/л) или возрастать более чем на 50% от исходного уровня. В этом исследовании сравнивали группу раннего начала терапии (больные с мочевым синдромом) и группу, в которой лечение было начато после того, как у пациентов диагностировалось повышение СК более чем на 25-50% от исходного. Отмечалось более быстрое наступление ремиссии протеинурии у больных из группы раннего начала терапии, тогда как различий в общей частоте ремиссий, уровне СК, среднем уровне протеинурии и частоте рецидивов и побочных эффектов между группами через 6 лет наблюдения зафиксировано не было. Полученные данные согласуются с результатами более ранних наблюдательных исследований и иллюстрируют преимущества первоначального консервативного подхода к лечению пациентов с ИМН. В то же время при использовании такого подхода токсичность лечения существенно возрастала как по причине удлинения периода терапии, так и в связи с особенностями отбора больных для лечения (больные с нарушенной функцией почек, у которых СК >1,5 мг/дл). Общий уровень доказательств в пользу данной стратегии был оценен как средний. Применение алкилирующих цитотоксических препаратов ассоциируется с риском развития серьезных побочных эффектов – гонадотоксичности, карциномы мочевого пузыря, гипоплазии костного мозга, лейкозов и оппортунистических инфекций (табл. 5). Соотношение риск/польза может изменяться в зависимости от возраста пациента и коморбидных состояний. В таблице 6 перечислены противопоказания к циклическому применению алкилирующих агентов/стероидов. Так, циклофосфамид

Таблица 6. Противопоказания к использованию режима циклической терапии кортикостероидами/алкилирующими агентами при ИМН

Нелеченные инфекции (ВИЧ, гепатиты В и С, туберкулез, грибковые инфекции и т.д.)
Злокачественные новообразования (легких, кожи [за исключением сквамозных], толстой кишки и т.д.)
Нарушения уродинамики
Некомплайентность пациента
Предшествующая лейкопения (<4000 лейкоцитов в 1 мм^3)
СКФ >3,5 мг/дл

обладает более благоприятным профилем побочных эффектов по сравнению с хлорамбуцилом. В настоящее время доказательств благоприятного воздействия внутривенного применения циклофосфамида при лечении ИМН нет, и оно не рекомендуется. Ограниченные фармакокинетические данные указывают на то, что доза алкилирующих агентов должна быть снижена при уменьшении СКФ для предупреждения токсического воздействия этих препаратов на костный мозг. Монотерапия азатиоприном, как и комбинированное лечение азатиоприном и стероидами, не оказывает благоприятного эффекта на течение ИМН.

Доказательства, полученные при проведении иммуносупрессивной терапии в связи с другими заболеваниями, свидетельствуют о том, что пациентам, получающим кортикостероидные препараты, должен быть назначен триметоприм/сульфаметоксазол в рамках профилактики инфекции, вызываемой Pneumocystis jiroveci. Больные с риском формирования остеопороза (пожилые люди и женщины в постменопаузальном периоде) должны получать бисфосфонаты, при условии отсутствия противопоказаний (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2).

Ухудшение почечной функции при ИМН зачастую развивается медленно, а выраженная почечная недостаточность чаще всего формируется после персистирования высокой протеинурии на протяжении нескольких лет. Быстрое развитие почечной недостаточности на фоне отсутствия массивной протеинурии (>15 г/л) обычно указывает на присоединение других патологических процессов (острый двусторонний тромбоз почечных вен, полулунный гломерулонефрит или острый интерстициальный нефрит). Повторная биопсия почки является наиболее адекватным методом верификации патологии, требующей модификации терапии. Тем не менее у пациентов с тяжелой протеинурией (>10-15 г/дл) острое ухудшение функции почек (снижение СКФ <50%) может быть результатом гемодинамических изменений. Обычно они регрессируют на фоне ремиссии нефротического синдрома и, соответственно, не требуют коррекции лечения.

Количество проспективных контролированных исследований применения иммуносупрессивных препаратов для лечения пациентов с ИМН и нарушенной функцией почек (рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м^2) крайне ограниченно. Существующих доказательных данных недостаточно для того, чтобы предложить какие-либо специфические рекомендации для этой группы больных. Токсическое воздействие алкилирующих агентов на костный мозг у пациентов с нарушенной функцией почек может быть более выраженным, и нефротоксичность ингибиторов кальциневрина (ИКН) у больных со сниженной почечной функцией также вызывает обеспокоенность. Эти препараты у пациентов с ИМН и ХПН следует использовать с осторожностью.

Рекомендации по проведению исследований

Клинические, морфологические и биологические маркеры необходимы для выявления пациентов, которые смогут получить больше выгоды от проведения терапии, а также для того, чтобы избежать ненужного риска лекарственного воздействия у остальных больных. Доказательная база недостаточна для того, чтобы определить идеальные дозы препаратов и рекомендовать их для минимизации токсичности терапии, особенно в контексте воздействия циклофосфамида на гонады и мочевой пузырь.

Необходимо проведение РКИ для сравнения использования алкилирующих агентов или ИКН с мофетила микофенолатом (ММФ), ритуксимабом или адренокортикотропным гормоном (АКТГ) в качестве стартовой терапии ИМН с нефротическим синдромом (с/без нарушения функции почек на момент постановки диагноза).

• Для определения значимости почечной патологии и мочевых биомаркеров в качестве предикторов прогноза и/или ответа на терапию должны быть проведены дополнительные исследования.

• Повторное измерение уровня антител к рецепторам фосфолипазы А2 и мочевых биомаркеров (IgG и β_2-микроглобулин в моче) необходимо при проведении натуралистических исследований и во всех предстоящих исследованиях, посвященных вопросам терапии ИМН, для того, чтобы оценить их роль в определении вероятности наступления спонтанных ремиссий, ответа на терапию и прогноза.

7.4. Альтернативные режимы стартовой терапии ИМН: терапия ИКН

7.4.1. Мы рекомендуем использовать циклоспорин или такролимус в течение как минимум 6 мес у пациентов, отвечающих требованиям для проведения стартовой терапии, которые отказываются от циклического режима применения кортикостероидов/алкилирующих агентов или имеют противопоказания к назначению указанных средств (табл. 7) (IC).

7.4.2. Мы предлагаем отменять ИКН у пациентов, у которых не удалось достигнуть полной или частичной ремиссии после 6 мес лечения (IIC).

7.4.3. Мы предлагаем уменьшать дозу ИКН с интервалами в 4-8 нед до 50% от начальной дозы, если ремиссия сохраняется и нет признаков ИКН-токсичности, ограничивающей лечение, и продолжать терапию в течение как минимум 12 мес (IIC).

7.4.4. Мы предлагаем регулярно мониторировать концентрацию ИКН в крови в период стартовой терапии, а также при выявлении необъяснимого повышения СК (>20%) в любом периоде лечения.

Обоснование

Лечение ИМН при помощи ИКН (циклоспорина или такролимуса) рекомендуется в качестве альтернативы циклическому применению кортикостероидов/алкилирующих агентов (низкий/средний уровень доказательств). Учитывая высокий риск рецидивов при ранней отмене терапии, ИКН следует назначать как минимум на 6 мес и продолжать лечение еще как минимум на 6-12 мес при положительном влиянии на протеинурию (низкий уровень доказательств). Дозы ИКН, предлагаемые для применения при ИМН, представлены в таблице 7.

Таблица 7. Режимы применения ИКН при ИМН

Циклоспорин	**Внутрь по 3,5-5,0 мг/кг/сут в два приема в равных дозах с интервалом в 12 ч в комбинации с преднизоном 0,15 мг/кг/сут в течение 6 мес. Мы предлагаем начинать терапию с наименьшей рекомендованной дозы и при необходимости постепенно ее повышать с целью предупреждения острой нефротоксичности (Сандиммун®, Сандиммун Неорал® и генерики циклоспорина считаются эквивалентными)**
Такролимус	**Внутрь по 0,05-0,075 мг/кг/сут в два приема с интервалом в 12 ч, без преднизона, в течение 6-12 мес. Мы предлагаем начинать терапию с наименьшей рекомендованной дозы и постепенно повышать ее при необходимости, чтобы избежать возникновения острой нефротоксичности**

Циклоспорин

Ранние не контролируемые исследования продемонстрировали первоначальный благоприятный эффект, а также высокую частоту рецидивов на фоне применения циклоспорина у больных с ИМН. В слепом РКИ сравнивалась эффективность низких доз преднизона в сочетании с циклоспорином и преднизона в комбинации с плацебо в лечении 51 больного со стероидрезистентной МН. Полная и частичная ремиссия развилась у 69% пациентов, но вместе с тем частота рецидивов после отмены циклоспорина была высокой и достигала около 45% к концу 1 года наблюдения. Согласно данным наблюдательных исследований Немецкой группы по изучению циклоспорина при нефротическом синдроме удлинение курса лечения этим препаратом до 1 года приводит к увеличению количества полных ремиссий (34%) и более устойчивой частоте наступления ремиссий. Текущие рекомендации в отношении пациентов, отвечающих на терапию циклоспорином, предлагают продолжать лечение этим препаратом в течение как минимум 1 года. Длительное применение низких доз циклоспорина (около 1,5 мг/кг/сут) может рассматриваться как вариант поддерживающей терапии у пациентов, достигших полной или частичной ремиссии, особенно при высоком риске возникновения рецидивов. Согласно опыту наблюдения за пациентами после трансплантации почки рекомендуется регулярно проводить мониторинг концентрации препарата в крови, а также функции почек. В настоящее время подтвержденные данные, которые бы могли указать на оптимальный уровень циклоспорина в крови у больных с ИМН, отсутствуют. Концентрация циклоспорина,

обычно считающаяся не токсичной, составляет 125-175 нг/мл [104-146 нмоль/л] (С0, концентрация натощак) или 400-600 нг/мл [333-500 нмоль/л] (С2, концентрация через 2 ч после приема препарата).

Проведено лишь одно небольшое РКИ, касающееся использования циклоспорина у пациентов с высоким уровнем протеинурии и прогрессирующей почечной недостаточностью. В начале лечения КК в среднем составлял 55 мл/мин, а средний уровень протеинурии – 11 г/сут. После 12 мес терапии циклоспорином регистрировалось значительное снижение выраженности протеинурии, а также скорости утраты почечной функции, которая уменьшилась с -2,4 до -0,7 мл/мин/мес. При этом в группе плацебо соответствующих изменений зафиксировано не было: -2,2 и -2,1 мл/мин/мес ($p<0,02$). Улучшение сохранялось примерно у 50% пациентов в течение 2 лет после прекращения лечения циклоспорином.

Такролимус

В РКИ с использованием такролимуса в режиме монотерапии ИМН пациенты с нормальной функцией почек (n=25) и средней протеинурией около 8 г/сут, получавшие такролимус (0,05 мг/кг/сут) в течение 12 мес с постепенной отменой в течение 6 мес, сравнивались с контрольной группой, в которой больным была назначена консервативная терапия (n=23). После 18 мес частота ремиссий достигала 94% в группе такролимуса и всего 35% – в контрольной группе. Вторичной конечной точки (повышения СК на 50%) достигли 6 пациентов контрольной группы и 1 больной в группе такролимуса. Практически у половины участников после отмены такролимуса развивались рецидивы, что соответствовало картине наблюдения за больными, получавшими циклоспорин. На сегодняшний день пролонгированное применение малых доз такролимуса для поддержания ремиссии имеет низкий уровень доказательств и неустановленный профиль безопасности.

Сравнительные исследования эффективности ИКН и алкилирующих агентов

В РКИ у пациентов азиатского происхождения с ИМН сравнивали эффективность 6-9-месячного курса терапии такролимусом (n=39) и 4-месячного курса применения пероральной формы циклофосфамида (n=34) (обе группы получали преднизон с постепенной отменой в течение 8 мес). Согласно полученным результатам не было обнаружено различий между группами лечения в частоте частичных или полных ремиссий протеинурии (79 против 69%) или в отношении побочных эффектов в течение периода наблюдения (12 мес). Рецидивы возникали приблизительно в 15% случаев в обеих группах. Эти данные свидетельствуют о том, что назначение такролимуса короткими курсами (в сочетании со стероидами или изолированно) может рассматриваться как альтернатива применению алкилирующих средств внутрь. Тем не менее долгосрочная эффективность режимов на основе такролимуса при ИМН остается неопределенной.

Использование ИКН у пациентов со сниженной функцией почек

Нефротоксичность ИКН может усиливаться на фоне настоящего или уже существовавшего нарушения функции почек. Режимы на основе циклофосфамида в данной ситуации могут быть предпочтительнее, однако рекомендуется уменьшать дозы алкилирующих агентов. Убедительных доказательств преимущества ИКН или алкилирующих средств в лечении данной категории больных получено не было. Использование других препаратов, в том числе ритуксимаба, ММФ и/или АКТГ, в этой когорте больных заслуживает дальнейшего изучения, однако имеющихся доказательств недостаточно, чтобы давать какие-либо специфические рекомендации. Это касается и роли количественной оценки степени интерстициального фиброза и/или атрофии канальцев по данным биопсии почек в качестве основы для выбора режима лечения у пациентов с ИМН.

Рекомендации по проведению исследований

• Необходимо провести РКИ для оценки эффективности, безопасности и рисков длительной терапии ИКН.

• Необходимы дальнейшие исследования для определения роли мониторинга уровня ИКН в крови в период лечения у больных с ИМН.

7.5. Режимы, не рекомендуемые и не предлагаемые для стартовой терапии ИМН

7.5.1. Мы рекомендуем не применять монотерапию кортикостероидами в качестве стартового лечения ИМН (IB).

7.5.2. Мы предлагаем не применять монотерапию ММФ для стартового лечения ИМН (IIC).

Предпосылки

Наряду с комбинированной терапией кортикостероидами/алкилирующими агентами были использованы другие схемы стартовой терапии ИМН. Тем не менее согласно данным РКИ они не смогли продемонстрировать достаточной эффективности и безопасности, в связи с чем не рекомендуются в качестве первой линии стартовой терапии при ИМН.

Обоснование

Монотерапия кортикостероидами

На сегодняшний день монотерапия кортикостероидами для индукции ремиссии или замедления прогрессирования ХБП при ИМН не рекомендуется к применению (средний уровень доказательств). В раннем исследовании было показано, что в отличие от плацебо 2-3-месячный курс высокодозового преднизона в альтернирующем режиме вызывал значительное замедление темпов прогрессирования почечной недостаточности, без устойчивого воздействия на протеинурию. Последующие РКИ у пациентов с ИМН, в которых изучались аналогичные режимы терапии кортикостероидами или плацебо, не выявили улучшений в отношении протеинурии или функции почек (СК) как в период приема препарата, так и в течение 3-летнего периода наблюдения. Кроме того, РКИ, в котором сравнивалась эффективность 6-месячного курса преднизона в альтернирующем режиме (n=18) и неспецифического лечения (n=77), также не показало значимых преимуществ монотерапии кортикостероидами в отношении индукции ремиссии и сохранения функции почек, даже после того, как данные были скорректированы, и в анализ вошли только те пациенты, у которых на момент включения в исследование отмечалась протеинурия >3,5 г/сут. Тем не менее результаты ретроспективных исследований, проведенных среди азиатского населения в Японии, указывают на возможность существования преимуществ монотерапии стероидами. Результаты анализа могут быть не точными по причине неучтенной вариабельности течения заболевания и невозможности проследить за пациентами в наблюдательном периоде до начала терапии. В упомянутые РКИ с негативными результатами также было включено небольшое количество больных азиатского происхождения с целью проведения субанализа подгрупп.

ММФ

Согласно результатам РКИ ММФ в качестве стартовой терапии при ИМН не был эффективен в отношении индукции ремиссии или замедления темпов развития прогрессирующей ХБП. Группа из 32 пациентов с ИМН и нарушенной функцией почек (СК >1,5 мг/дл [>133 мкмоль/л]), получавших ММФ внутрь в дозе 1 г дважды в сутки в комбинации с кортикостероидами в течение 12 мес, сравнивалась с 32 больными группы исторического контроля, леченными в течение аналогичного периода пероральной формой циклофосфамида (1,5 мг/кг/сут) и кортикостероидами. Кумулятивная частота ремиссий к 12 мес достигала 66% в группе ММФ и 72% в группе циклофосфамида (p=0,3). Побочные эффекты регистрировались с одинаковой частотой в обеих группах, тогда как обострения чаще встречались в группе ММФ, в том числе в период проведения лечения.

В 2 малых РКИ сравнивали терапию ММФ в комбинации со стероидами со схемой Ponticelli в комбинации со стероидами.

В одном из исследований было проведено сравнение эффективности режима ММФ+кортикостероиды с модифицированной схемой Ponticelli (с использованием хлорамбуцила) в лечении 20 взрослых пациентов с ИМН, нефротическим синдромом и низким риском прогрессирования заболевания, ранее не получавших иммунодепрессантов. В этом наблюдении не было зафиксировано значимых различий в количестве пациентов, достигших ремиссии: 64% на фоне применения ММФ и 67% на модифицированной схеме Ponticelli. Частота рецидивов и инфекционных осложнений также была сходной в обеих группах. Лейкопения возникала чаще при использовании модифицированной схемы Ponticelli в сравнении с применением ММФ. В другом небольшом РКИ у 21 больного с ИМН, ранее не получавшего терапию иммунодепрессантами, ММФ+стероиды сравнивали со схемой Ponticelli. Частота полных или частичных ремиссий составила 64% (7/11) в группе ММФ и 80% (8/10) в группе алкилирующих агентов/стероидов. На протяжении короткого периода наблюдения в группе ММФ рецидивы зарегистрированы не были, в то время как среди получавших лечение по схеме Ponticelli был зафиксирован 1 случай рецидива.

Противоположные результаты продемонстрировало пилотное РКИ, в котором приняли участие взрослые пациенты с ИМН, нефротическим синдромом и низким риском прогрессирования, ранее не получавшие иммунодепрессантов. Целью этого наблюдения стало сравнение эффективности монотерапии ММФ с консервативным лечением без применения иммунодепрессантов. Больные с ИМН и нефротическим синдромом (n=36) были рандомизированы в 2 группы: консервативной терапии (блокаторы РАС, статины, низкосолевая и малобелковая диета, диуретики) в комбинации с ММФ (2 г/сут, без сопутствующего назначения стероидов) (n=19) или изолированной консервативной терапии (n=17) в течение 12 мес. Спустя 12 мес наблюдения частота развития полных или частичных ремиссий в обеих группах была сопоставимой.

Таким образом, несмотря на то что ММФ в сочетании со стероидами могут быть сравнимы по эффективности со стандартным циклическим режимом применения алкилирующих агентов и стероидов, имеющиеся в настоящее время доказательства в пользу этого факта противоречивы, обладают низкой степенью достоверности и касаются только краткосрочных наблюдений. Значительная частота рецидивов при использовании ММФ существенно ограничивает перспективность использования этого подхода к лечению ИМН. Монотерапия ММФ является неэффективной.

Ритуксимаб

Несмотря на то что в крупных наблюдательных исследованиях были получены обнадеживающие результаты, РКИ с применением ритуксимаба в рамках стартовой терапии ИМН до настоящего времени проведено не было. В пилотном исследовании длительность наблюдения за 8 пациентами с ИМН и нефротическим синдромом после лечения ритуксимабом (375 мг/м^2) еженедельно в течение 4 нед составила 1 год. Выраженность протеинурии значительно уменьшилась к 12-му месяцу, а функция почек оставалась стабильной у всех пациентов. Побочные эффекты в этом исследовании квалифицировались как незначительные. Данные наблюдательного исследования, проведенного той же группой авторов, позволяют предположить, что ритуксимаб может быть наиболее эффективен у пациентов с минимально выраженным тубулоинтерстициальным повреждением.

В проспективное наблюдательное исследование были включены 15 пациентов с ИМН и протеинурией >4 г/сут, несмотря на использование ИАПФ/БРА >3 мес и уровень систолического артериального давления <130 мм рт. ст. Спустя 6 мес больные, у которых протеинурия сохранялась на уровне >3 г/сут, а общее число CD19+ В-лимфоцитов составляло >15 клеток/мкл, получили второй курс ритуксимаба, идентичный первому. Показатель исходной протеинурии составлял 13,0±5,7 г/сут (диапазон 8,4-23,5) со снижением до 9,1±7,4; 9,3±7,9; 7,2±6,2 и 6,0±7,0 г/сут (диапазон 0,2-20) к 3, 6, 9 и 12-му месяцу соответственно (среднее значение ± стандартное отклонение). Среднее снижение протеинурии от исходного уровня к 12-му месяцу составило 6,2±5,1 г/сут и было статистически значимым (p=0,002). Терапия ритуксимабом продемонстрировала эффективность в отношении снижения протеинурии у части пациентов с ИМН, при этом она хорошо переносилась всеми больными. Частота полных и частичных ремиссий составила около 60%, что превысило прогнозы исследователей, основанные на известной частоте развития спонтанных ремиссий.

В другом наблюдательном исследовании расчет необходимой дозы ритуксимаба производился с учетом содержания в крови циркулирующих В-клеток, в результате чего удалось значительно снизить общую дозу препарата. Спустя 1 год количество пациентов, достигших ремиссии, было таким же, как и в группе исторического контроля (n=24), в которой больные получали ритуксимаб в соответствии со стандартным протоколом – 4 еженедельных введения в дозе 375 мг/м^2.

Несколько позже в другом проспективном наблюдательном исследовании 20 пациентов с ИМН и исходной персистирующей протеинурией >5,0 г/сут получали ритуксимаб (365 мг/м^2 еженедельно, 4 введения) с повторением курса через 6 мес независимо от динамики протеинурии. Исходная величина протеинурии составляла 11,9 г/сут и была снижена до 4,2 и 2,0 г/сут через 12 и 24 мес соответственно, в то время как КК возрос с 72,4 до 88,4 мл/мин/1,73 м^2 к 24-му месяцу наблюдения. Из 18 больных у 4 была достигнута полная и у 12 – частичная ремиссия (частота полных и частичных ремиссий составила 80%). Только у одного больного в период наблюдения развился рецидив. Более половины пациентов в этом исследовании не ответили на предшествующую терапию. Краткосрочная токсичность ритуксимаба не была зарегистрирована. Результаты данного исследования подкрепляют данные более ранних наблюдений, посвященных изучению использования алкилирующих агентов/кортикостероидов, – уровень протеинурии снижается постепенно, и она может достигнуть своего надира спустя месяцы после проведенной терапии.

Необходимо дальнейшее проведение РКИ для того, чтобы подтвердить эти обнадеживающие результаты, указывающие на высокую вероятность благоприятного влияния ритуксимаба на течение заболевания у пациентов с ИМН. Несмотря на то что частота рецидивов в отдаленном периоде не известна, при краткосрочном наблюдении она представляется небольшой. Учитывая отсутствие РКИ, специфические рекомендации в отношении использования ритуксимаба в качестве стартовой терапии ИМН не сформированы.

Список литературы находится в редакции.

Сокращенный перевод с англ. ***Антона Пройдака***

Полная версия руководства доступна по адресу: **http://www.kdigo.org/**

K. Cecen, M.A. Karadag, A. Demir, R. Kocaaslan, Турция

Разбор клинического случая мелкоклеточного рака простаты с кожными метастазами

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) возросла во всем мире после того, как простатический специфический антиген (ПСА) стал использоваться в рамках скринингового обследования мужчин. В США ежегодно диагностируется 192,280 новых случая РПЖ [1].

На сегодняшний день РПЖ является второй по частоте причиной смерти в мужской популяции. Несмотря на то что злокачественные эпителиальные новообразования простаты обычно бывают представлены аденокарциномами, могут встречаться и другие подтипы РПЖ [2]. Они имеют специфические клинико-патологические особенности, клиническую значимость и прогноз. К ним относятся плоскоклеточный рак, саркоматоид, уротелиальный, базальноклеточный, аденоматозно-кистозный и мелкоклеточный рак [2].

Мелкоклеточный рак предстательной железы (МКРПЖ) характеризуется определенными клинико-патологическими особенностями и занимает до 0,5-2% в структуре всех злокачественных новообразований предстательной железы [2]. Примерно в половине случаев МКРПЖ сопутствует течению аденокарциномы [3]. Это очень агрессивный тип рака, который чаще всего диагностируется на поздних стадиях из-за отсутствия четкой корреляции между тяжестью патологического процесса и повышением уровня ПСА [4]. Основные клинические проявления заболевания представлены симптомами инфравезикальной обструкции (50% пациентов), болями в костях, неврологическими расстройствами, гидронефрозом или болями в животе (у 33% больных) [5]. Чаще всего МКРПЖ метастазирует в кости, печень, регионарные и отдаленные лимфатические узлы [6]. Агрессивный характер и особенности течения МКРПЖ значительно затрудняют выбор оптимального алгоритма лечения для данной группы пациентов. В частности установлено, что МКРПЖ очень плохо отвечает на андрогендепривационную терапию. Общепризнанными методами лечения этого состояния считаются лучевая терапия, химиотерапия, а также хирургическое лечение [6]. Локализация метастазов МКРПЖ в коже – очень редкое явление.

Клинический случай

В 2003 г. в связи с симптомами нижних мочевых путей легкой степени тяжести в урологический центр поступил 74-летний мужчина, в ходе ректального обследования которого была обнаружена увеличенная предстательная железа с узелковым образованием на ее правой стороне. Пациенту были проведены общий и биохимический анализ крови, а также общий и микробиологический анализ мочи, единственным отклонением в которых был повышенный уровень ПСА (23 нг/мл). Учитывая результаты физикального обследования и показатель ПСА, больному назначили трансректальную биопсию простаты под ультразвуковым наведением, показавшую наличие аденокарциномы предстательной железы, дифференцированность клеток которой была оценена в 7 баллов по шкале Глисона. После получения результатов гистологического исследования для определения стадии онкологического процесса мужчину направили на компьютерную томографию брюшной полости с контрастированием и сцинтиграфическое исследование костей. Согласно полученным данным опухоль была классифицирована как T2N0M0. Обсудив с пациентом возможные варианты лечения, онкологи назначили ему облучение тазовых лимфатических узлов (46 Гр за 23 фракции), а также трехмерное конформационное облучение простаты (26 Гр за 12 фракций).

Проведенная терапия индуцировала наступление безрецидивного периода заболевания, который продлился до 2009 г. Спустя шесть лет после установления диагноза, когда больному исполнилось 80 лет, он обнаружил у себя подкожное образование размерами 2×2 см, пальпируемое позади лопатки с левой стороны. По словам пациента, оно появилось около 2 мес назад. При этом результаты его лабораторных тестов, включая концентрацию кислой фосфатазы в сыворотке крови и уровень ПСА, не выходили за пределы нормальных значений. Мужчине был установлен предварительный диагноз «липома», по поводу чего его направили на консультацию в отделение общей хирургии, где была проведена эксцизия и биопсия новообразования. Гистологическое исследование показало наличие в биоптате метастазов мелкоклеточного рака с позитивной реакцией на хромогранин. В связи с этим патоморфолог рекомендовал пациенту обследовать легкие и предстательную железу для выявления первичного очага опухоли (рис. 1). Анализ образца, полученного в ходе трансректальной биопсии простаты под ультразвуковым наведением, показал наличие МКРПЖ с элементами резидуальной аденокарциномы (рис. 2). Аденокарцинома простаты, сопровождавшаяся МКРПЖ, была оценена по шкале Глисона в 2+2 балла. Как и в очаге метастазирования, образец имел признаки нейроэндокринной дифференцировки

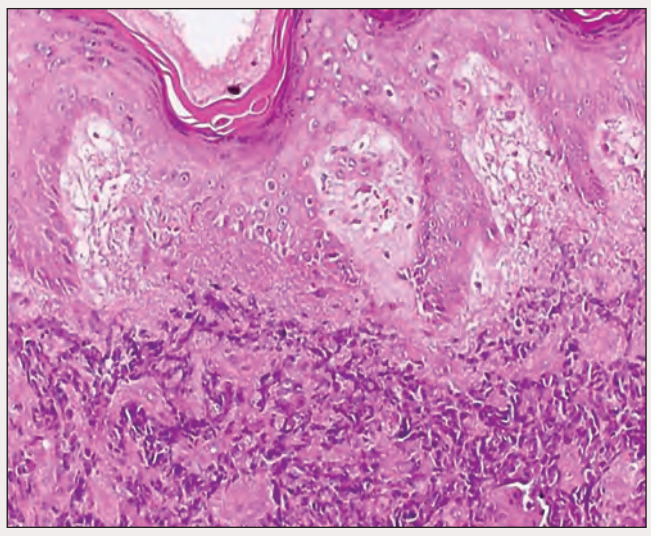


Рис. 1. Микроскопическая картина кожных метастазов МКРПЖ

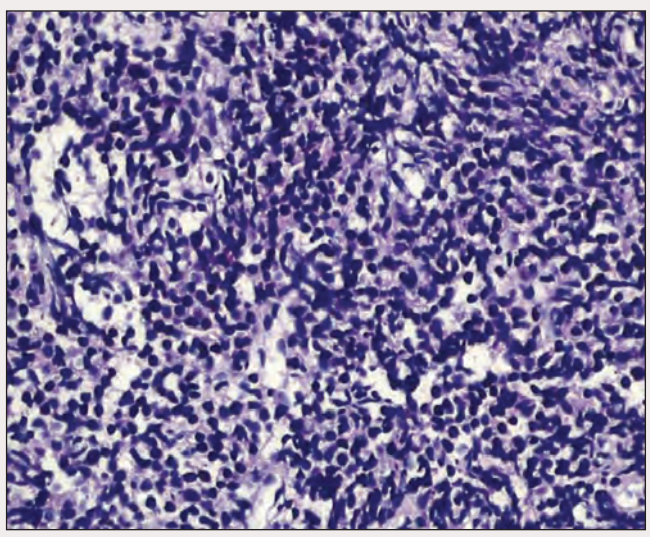


Рис. 2. МКРПЖ, образованный злокачественными эпителиальными клетками с узким участком цитоплазмы в фиброзно-мышечной строме

с положительной реакцией на хромогранин. Последующее обследование выявило метастатический очаг в печени размером около 1 см. При этом метастазов в костной ткани, по данным сцинтиграфии, обнаружено не было.

В качестве лечения онкологи предложили больному комбинированную химиотерапию с применением этопозида и цисплатина (6 циклов). После четвертого цикла был зарегистрирован частичный ответ на терапию, выражавшийся в уменьшении размеров метастатического очага в печени (по данным компьютерной томографии). Пациент скончался из-за инфаркта миокарда до начала пятого цикла химиотерапии.

Обсуждение

МКРПЖ – крайне редкая патология, на долю которой приходится 0,5-2% всех случаев РПЖ [2]. Как и аденокарцинома, это заболевание может возникать в периферических отделах простаты и не сопровождаться симптомами со стороны мочевой системы [7]. МКРПЖ имеет агрессивный характер и тенденцию к раннему метастазированию в печень, кости, мочевой пузырь, прямую кишку, центральную нервную систему, легкие, отдаленные и тазовые лимфатические узлы, а также в перикард [8]. На сегодняшний день в литературе имеется всего несколько сообщений, указывающих на то, что МКРПЖ может метастазировать в кожу [9, 10]. В ряде случаев единственными проявлениями заболевания могут быть симптомы, связанные с метастазами опухоли. Из-за этого у большинства больных МКРПЖ диагностируется несвоевременно, когда онкологический процесс достигает поздней стадии развития. В данном случае при первом поступлении в больницу и в течение периода наблюдения пациент не предъявлял жалоб, связанных с мочевой системой, а верификация МКРПЖ основывалась только на результатах трансректальной биопсии простаты, проведенной после гистологического исследования образца, взятого из образования на коже. При повторном изучении биоптатов простаты была обнаружена резидуальная аденокарцинома, сопутствовавшая МКРПЖ. Она имела более дифференцированную структуру в сравнении с образцами, полученными при первичном обследовании больного (оценка по шкале Глисона 2+2 против 3+4 баллов), что, вероятно, было связано с проведенной лучевой терапией.

Клинико-патологические особенности МКРПЖ схожи с таковыми при мелкоклеточном раке легких (МКРЛ). Как для МКРЛ, так и для МКРПЖ характерны сосудистая инвазия, высокий митотический индекс и наличие некрозов. В настоящее время существует 3 теории гистогенеза МКРПЖ [7]. Наибольшее признание получила гипотеза, согласно которой МКРПЖ возникает из тотипотентных стволовых клеток предстательной железы, которые могут дифференцироваться в любые виды нейроэндокринных или эпителиальных клеток. Другая теория предполагает, что мелкоклеточный рак формируется в результате захвата клетками предшественников аминов и декарбоксилирования клеток энтодермы. Согласно последней гипотезе МКРПЖ относится к аденокарциномам простаты. Это предположение подтверждается тем фактом, что у половины пациентов с МКРПЖ обнаруживается сопутствующая аденокарцинома предстательной железы [3].

В связи с гистологическим сходством с МКРЛ паранеопластические синдромы при МКРПЖ также встречаются редко [2]. Они могут быть представлены гиперпаратиреозом, тиреотоксикозом, гиперкальциемией,

гиперглюкагонемией и синдромом Иценко-Кушинга. В рассматриваемом случае признаки подобных изменений не были зарегистрированы. Результаты лабораторных тестов, включая уровень ПСА, в период наблюдения не выходили за пределы нормы. Повышенные значения ПСА в сыворотке крови могут наблюдаться только у мужчин с МКРПЖ, содержащим большое количество аденокарциноматозного компонента. В описываемом случае показатель ПСА был в пределах нормы, а удельный вес аденокарциномы, обнаруженной при биопсии, – очень низким.

Нарушения нейроэндокринной дифференцировки при МКРПЖ крайне слабо отвечают на андрогендепривационную терапию. Концентрация хромогранина А, являющегося нейроэндокринным маркером, может повышаться, если карцинома имеет признаки нейроэндокринной дифференцировки [2]. По мнению Berruti и соавт., наличие хромогранина при впервые выявленном РПЖ является независимым предиктором гормонорезистентного заболевания у пациентов, получающих андроген-депривационную терапию, и связано с уменьшением общей выживаемости [11]. Этот маркер способен активировать андрогенные рецепторы независимо от наличия в среде андрогенов. Учитывая то, что в рассматриваемом случае у пациента была обнаружена положительная реакция на хромогранин, назначение андрогендепривационной терапии вместо химиотерапии, скорее всего, ассоциировалось бы с плохим ответом опухоли на лечение.

Средняя выживаемость больных с МКРПЖ составляет 5-17 мес. Менее чем в 5% случаев она может достигать более 24 мес [5]. Редкость, агрессивный характер и особенности течения МКРПЖ значительно затрудняют выбор алгоритма лечения для данной группы пациентов. В целом подходы к лечению больных МКРПЖ схожи с таковыми у пациентов с МКРЛ. В качестве химиотерапевтических агентов при МКРПЖ могут использоваться циклофосфамид, этопозид, доксорубицин, винкристин и цисплатин в монотерапии или в комбинации с доксорубицином [9, 10]. Определенные преимущества и удовлетворительный профиль побочного действия в ходе исследований по изучению подходов к лечению МКРПЖ удалось продемонстрировать карбоплатину, гемцитабину и доцетакселу [12]. В рассматриваемом случае по рекомендациям онкологов пациенту была назначена комбинированная химиотерапия на основе этопозида и цисплатина (6 циклов), но курс лечения не был завершен из-за смерти больного после окончания четвертого цикла химиотерапии. Тем не менее проведенное лечение привело к уменьшению размеров метастатических очагов в печени.

Помимо химиотерапии, при МКРПЖ могут использоваться хирургические методы лечения и лучевая терапия. В литературе имеется всего одно сообщение об излечении от МКРПЖ после проведения радикальной простатэктомии [12]. В то же время Papandreou и соавт. предполагают, что оперативное вмешательство не может рассматриваться в качестве оптимальной лечебной стратегии для пациентов с МКРПЖ, поскольку у большинства из них на момент постановки диагноза уже присутствуют отдаленные метастазы [13]. Лучевую терапию целесообразно использовать в сочетании с химиотерапией для локального контроля над заболеванием [14]. В описываемом случае из-за наличия у больного метастазов в печени предпочтение было отдано химио-, а не лучевой терапии.

Выводы

МКРПЖ сопутствует аденокарциноме предстательной железы у 50% пациентов. Заподозрить МКРПЖ можно по распространению метастазов, не характерных для аденокарциномы. Следует помнить о том, что ранняя диагностика этой патологии крайне затруднена в связи с ранним метастазированием опухоли и отсутствием корреляции между тяжестью заболевания и повышением уровня ПСА. В настоящее время не существует общепринятого стандарта терапии МКРПЖ, а прогноз заболевания в целом плохой.

Литература

1. Eldefrawy A., Katkoori D., De Los Santos R., Manoharan M., Soloway M.S. Basal cell carcinoma of the prostate: a case report and review of the literature. Uro Today Int J 2009, 2(3).
2. Shohreh I.D. Premalignant and malignant prostate lesions: pathologic review. Cancer Control 2010, 17(4): 214-222.
3. Yashi M., Terauchi F., Nukui A., Ochi M., Yuzawa M., Hara Y., Morita T. Small-cell neuroendocrine carcinoma as a variant form of prostate cancer recurrence: a case report and short literature review. Urol Oncol 2006, 24: 313-317.
4. Helpap B., Kollermann J., Oehler U. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: histogenesis, biology, clinical relevance, and future therapeutical perspectives. Urol Int 1999, 62: 133-138.
5. Umar S.A., Maclenna G.T. Small cell carcinoma of the prostate. J Urol 2009, 181(2): 838-839.
6. Barcons L.A.L. Small cell neuroendocrine carcinoma of the prostate: are heterotransplants a better experimental model? Asian J Androl 2010, 12: 308-314.
7. Trotz C. Prostate cancer with a normal PSA: small cell carcinoma of the prostate – a rare entity. JABFP 2003, 16(4): 343-344.
8. Rubenstein J.H., Katin M.J., Mangano M.M., Dauphin J., Salenius S.A., Dosoretz D.E., Blitzer P.H. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: seven cases, review of the literature, and discussion of a therapeutic strategy. Am J Clin Oncol 1997, 20: 376-380.
9. Yildirim Y., Akcay Y., Ozyilkan O., Celasun B. Prostate small cell carcinoma and skin metastases: a rare entity. Med Princ Prac 2008, 17:250-252.
10. Aygun C. Small cell carcinoma of the prostate: a case report and review of the literature. Md Med J 1997, 46: 353-356.
11. Berruti A., Mosca A., Porpiglia F., Bollito E., Tucci M., Vana F., Cracco C., Torta M., Russo L., Cappia S., Saini A., Angeli A., Papotti M., Scarpa R.M., Dogliotti L. Chromogranin A expression in patients with hormone naive prostate cancer predicts the development of hormone refractory disease. J Urol 2007, 178: 838-843.
12. Aoki H., Ishidoya S., Ito A., Endoh M., Shimazui T., Arai Y. Experience of the treatment with gemcitabine, docetaxel, and carboplatin (GDC) chemotherapy for patients with small-cell carcinoma of the prostate. Int J Urol 2006, 13: 1254-1258.
13. Papandreou C.N., Daliani D.D., Thall P.F., Tu S.M., Wang X., Reyes A., Troncoso P., Logothetis C.J. Prostate cancer with small-cell morphology: an immunophenotypic subdivision. Scan J Urol Nephrol 2005, 39: 455-463.
14. Asmis T.R., Reaume M.N., Dahrouge S., Malone S. Genitourinary small cell carcinoma: a retrospective review of treatment and survival patterns at the Ottowa Hospital Regional Cancer Center. BJU Int 2006, 97: 711-715.

Сокращенный перевод с англ. ***Антона Пройдака***

ДАЙДЖЕСТ

Экспрессия микроРНК (мРНК)-27a-3p является независимым предиктором рецидива светлоклеточного почечно-клеточного рака (СКПКР)

мРНК являются некодирующими РНК, которые регулируют экспрессию генов и их участие в развитии и прогрессии опухоли. Ранее нами было показано, что у пациентов с СКПКР, в отличие от здоровых людей, уровень экспрессии мРНК в тканях почки более высокий. В данном исследовании мы определяли мРНК, экспрессия которых усиливается при СКПКР и коррелирует с выживаемостью и/или рецидивом заболевания. Мы исследовали 24 образца, взятых у пациентов с СКПКР, прошедших процедуру нефрэктомии, которые были разделены на 2 группы: 11 больных с рецидивом заболевания или умерших вследствие СКПКР (1-я группа) и 13 людей без признаков заболевания (2-я группа) через 2 года после операции. Анализируя 22 мРНК, экспрессия которых усиливалась при СКПКР в предшествующем наблюдении, мы выделили 5 мРНК, которые более активно экспрессировались у пациентов в 1-й группе в сравнении со 2-й группой, что подтверждалось результатами полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (различия были статистически значимыми). Далее мы исследовали эти мРНК в независимой когорте, в которую включили 159 замороженных образцов СКПКР. Высокие уровни мРНК-27a-3p ($p<0,01$) коррелировали с более низкой беспрогрессивной выживаемостью. Многофакторный анализ показал, что мРНК-27a-3p являлась независимым предиктором рецидива рака, а функциональный анализ продемонстрировал, что мРНК-27a-3p контролировала пролиферацию клеток, миграцию и инвазию в клеточных линиях почечно-клеточного рака.

Таким образом, мРНК-27a-3p может выступать в роли онкогенной мРНК и рассматриваться в качестве кандидата для таргетной молекулярной терапии при СКПКР.

W. Nakata, M. Uemura, M. Sato, K. Fujita, K. Jingushi, Y. Ueda, K. Kitae, K. Tsujikawa, N. Nonomura. Expression of miR-27a-3p is an independent predictive factor for recurrence in clear cell renal cell carcinoma. Oncotarget. 2015 May 27.

Оценка окислительного стресса и антиоксидантной активности у пациентов с синдромом болезненного мочевого пузыря/интерстициальным циститом: предварительные результаты рандомизированного исследования

Группой авторов из Турции было организовано исследование, посвященное изучению роли окислительного стресса в этиопатогенезе синдрома болезненного мочевого пузыря (СБМП)/интерстициального цистита (ИЦ), в ходе которого анализировались общая антиоксидантная активность (ОАА) сыворотки, общий оксидантный статус (ОАС), способность альбумина связывать экзогенный кобальт (СЭК), уровень продуктов окисления белков в сыворотке крови (ПОБ), параоксоназы (ПОН), арилэстеразы, IgE и С-реактивного белка (СРБ).

В исследовании приняли участие 16 пациенток с СБМП/ИЦ и 25 здоровых женщин, вошедших в контрольную группу. Биопсия мочевого пузыря была выполнена у всех пациенток в группе СБМП/ИЦ путем проведения цистоскопии с гидродистензией под общим наркозом. Кроме того, было проведено сравнение обеих групп в отношении сывороточных уровней ОАА, ОАС, СЭК, ПОБ, ПОН, арилэстеразы, IgE, и СРБ.

Средний возраст пациенток в группе СБМП/ИЦ составил 43,6±14,5 года, а в группе контроля – 42,0±10,3 года. В соответствии с критериями Международного общества по изучению интерстициального цистита (ESSIC) у 8 пациенток был диагностирован 2А тип заболевания, у 3 – тип 2В, у 4 – 2С и у 1 пациентки – тип 3С. У больных СБМП/ИЦ показатель ОАА сыворотки был ниже, а СЭК, IgE и СРБ – значительно выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$). Согласно результатам двоичного логистического регрессионного анализа чувствительность и специфичность созданной модели достигали 81,3 и 80% соответственно.

В последнее время появляется все больше доказательств того, что оксидантное повреждение может быть этиологическим фактором СБМП/ИЦ. При изолированном определении уровня IgE, СРБ и ОАА сыворотки у пациенток с СБМП/ИЦ эти маркеры не являются специфичными. Повысить специфичность и чувствительность указанных маркеров возможно за счет их совместного определения у лиц с подозрением на СБМП/ИЦ.

K. Ener, M. Keske, M. Aldemir, M.F. Ozcan, E. Okulu, A. Ozayar, M. Ergin, O.G. Doluoglu, S. Cakmak, O. Erel. Evaluation of oxidative stress status and antioxidant capacity in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis: preliminary results of a randomised study. Int Urol Nephrol. 2015 Jun 7.

Нарушение регуляции генов и белков, принимающих участие в процессе апоптоза, у бесплодных пациентов с азооспермией

Индийскими учеными было организовано исследование, целью которого стало изучение роли апоптоза и механизмов его регуляции в патогенезе мужского бесплодия на фоне необструктивной азооспермии. В наблюдении приняли участие 63 бесплодных пациента с азооспермией, различающейся по гистологическому фенотипу (обструктивная азооспермия, n=16; гипосперматогенез, n=11; задержка созревания, n=15; только клеток Сертоли, n=21).

Результаты иммуногистохимического исследования и обратной транскрипционной полимеразной цепной реакции свидетельствовали о значительном повышении экспрессии проапоптотических протеинов BAX, BAD и BAK и сравнительно низком уровне экспрессии антиапоптотических белков BCL2 и BCLW. Иммунное окрашивание продемонстрировало усиление активности каспазы-3 и большое количество TUNEL-положительных клеток в поврежденных фенотипах по сравнению с нормальным. Кроме того, отмечался значительный рост экспрессии TGFB1, P53 и FASLG и уменьшение VEGFA. Экспрессия фосфорилированного P53 в положении S15 и фосфорилированного RAD17 в S635 позиции наблюдалась в случаях повреждения сперматогенеза на этапе трансляции белков.

Полученные результаты свидетельствуют о повышении уровня апоптоза и других регулирующих факторов при мужском бесплодии на фоне азооспермии. Баланс между про- (BAX и BAK) и антиапоптотическими (BCL2 и BCLW) генами нарушается, что может привести к изменениям в процессе апоптоза. Таким образом, дисрегуляция апоптоза может ассоциироваться с расстройствами сперматогенеза, которые в итоге приводят к мужскому бесплодию.

D. Jaiswal, S. Trivedi, N.K. Agrawal, K. Singh. Dysregulation of apoptotic pathway candidate genes and proteins in infertile azoospermia patients. Fertil Steril. 2015 Jun 6. pii: S0015-0282(15)00380-5.

Подготовил ***Антон Пройдак***

Всемирный конгресс нефрологов WCN 2015: данные исследований, инновации, перспективы

Быстрое и динамичное развитие медицинской науки, бесконечный поток информации, результаты рандомизированных контролированных исследований (РКИ) и метаанализов, публикация обновленных клинических руководств требуют от практикующих нефрологов внимания и времени для самообразования, чтобы быть в курсе последних событий. Всемирный конгресс нефрологов (World Congress of Nephrology, WCN) является одним из самых известных международных научно-практических мероприятий, призванных помочь специалистам в ознакомлении с новинками медицины, повышении квалификационного уровня и обмене клиническим опытом.

В этом году местом проведения WCN стал крупнейший деловой и культурный центр ЮАР – Кейптаун. Уникальный город, расположенный на берегу двух океанов возле мыса Доброй Надежды, обладающий редкостными природными и историческими достопримечательностями, заслуживший славу самого популярного туристического центра африканского континента, 13-17 марта радушно встречал делегатов и участников WCN 2015. Визитной карточкой события была выбрана панорама Кейптауна, раскинувшегося на небольшом Капском полуострове, окруженного величественным горным массивом во главе со знаменитой Столовой горой и омываемого водами красивейшего залива Фолс-бей.

Самое статусное мероприятие международного уровня в сфере нефрологии было проведено и организовано именитым медицинским сообществом – Международным обществом нефрологов (ISN) в содружестве с Южно-Африканским нефрологическим обществом, Африканской ассоциацией нефрологии и Южно-Африканским обществом лечения заболеваний почек. Представители международного здравоохранения и ведущие специалисты в области нефрологии, профессора и практикующие врачи, научные работники и клинические исследователи собрались вместе в Международном выставочном центре Кейптауна, где на протяжении 5 дней плодотворно работали, обменивались накопленным опытом и знаниями по широкому кругу теоретических и практических проблем нефрологии.

В этом году организационный комитет конгресса не стал придерживаться классической схемы церемонии открытия WCN 2015, и вместо помпезного монументального действа делегатов и участников форума ожидал приятный сюрприз – зажигательное выступление всемирно известной барабанной группы Drum Cafe, которое сделало торжество воодушевляющим и эмоциональным.

Невероятный драйв, фантастические эмоции, новые впечатления покорили сердца участников конгресса и разрушили коммуникационные барьеры. Нефрологи со всего мира не только наблюдали за захватывающим шоу африканских барабанов и восхищались энергетикой этнической музыки, но и принимали активное участие в мастер-классе по игре на африканских барабанах, пытаясь покорить этот древний музыкальный инструмент.

Большой честью для организаторов конгресса и его участников стало выступление почетного гостя мероприятия – **Десмонда Туту, англиканского архиепископа Кейптаунского**. Первый чернокожий епископ в ЮАР, активный борец с апартеидом тепло приветствовал всех присутствующих и благословил участников WCN 2015 на плодотворную работу.

Приветственная речь **президента ISN, д-ра Giuseppe Remuzzi (Италия)** ознаменовала официальное открытие конгресса и вернула работу WCN 2015 в традиционное русло. Почетное право прочитать первую лекцию было предоставлено главному редактору всемирно известного журнала The Lancet **доктору Richard Horton (Великобритания)**. В своем выступлении «Что значат вопросы здравоохранения для человеческой цивилизации?» R. Horton затронул актуальные вопросы современной нефрологии, в том числе нюансы проведения вакцинопрофилактики у лиц с хронической болезнью почек.

Церемония открытия WCN 2015: выступление Drum Cafe

На протяжении 4 последующих дней участники WCN 2015 плодотворно работали: они прослушали 7 пленарных лекций ведущих экспертов, посетили множество сателлитных симпозиумов, приняли участие в интерактивных разборах интересных клинических случаев и тематических дебатах «за» и «против», ознакомились с последними научными новостями и результатами клинических исследований, прошли курсы повышения квалификации, приобщились к таинствам интервенционной нефрологии. Помимо научных заседаний, живой интерес у участников конгресса вызвала постерная сессия, в ходе которой разгорелись жаркие дебаты при обсуждении результатов ряда докладов.

В рамках постерной сессии состоялись награждение авторов лучших постерных докладов и торжественная церемония вручения избранным молодым ученым грантов для участия в международных конференциях.

Десмонд Туту помолился за успешную работу конгресса

Традиционная и неотъемлемая часть конгресса – широкомасштабная выставка, в которой приняли участие известные фармацевтические и промышленные компании. Неподдельный интерес у участников WCN 2015 вызвали отраслевые выставки лекарственных средств и презентации новинок промышленности в сфере диализного оборудования.

В ходе WCN 2015 широко освещались две глобальные инициативы, разработанные и представленные экспертами ISN. Первая из них, получившая название 0by25 (0 к 25), направлена на сведение к нулю предотвратимой смертности от острого повреждения почек (ОПП) к 2025 г. Этой амбициозной инициативе ISN организаторы конгресса уделили пристальное внимание: одно пленарное заседание и сателлитный симпозиум были полностью посвящены данной проблеме. По оценкам экспертов, ОПП является одной из самых серьезных проблем всемирного здравоохранения: ежегодно более 13,3 млн человек страдают от ОПП. Экономическое бремя, связанное с эти заболеванием, наиболее ощутимо в развивающихся странах, где ежегодная распространенность данной патологии составляет 11,3 млн случаев. Каждый год в мире вследствие ОПП умирают 1,7 млн человек, при этом 1,4 млн летальных исходов регистрируют в странах с низким и средним уровнем доходов. «Тысячи людей продолжают погибать от ОПП, преимущественно в развивающихся странах. ОПП не должно быть больше смертным приговором для этих людей. Никто не должен умирать от предотвратимого и курабельного ОПП к 2025 году!» – заявил **президент ISN G. Remuzzi**. Характеризуя особенности течения ОПП в развивающихся странах, докладчик отметил, что клинические проявления этой патологии сильно

Визитная карточка WCN 2015

различаются в зависимости от расположения медицинских учреждений. В мегаполисах клинические черты ОПП можно охарактеризовать следующим образом: патология развивается преимущественно в нозокомиальных условиях у тяжелобольных лиц пожилого и старческого возраста, имеющих полиорганную недостаточность и несколько сопутствующих заболеваний. В сельской местности ОПП, как правило, имеет совершенно противоположные характеристики: является внебольничным заболеванием, возникает у молодых и практически здоровых лиц. В крупных городах стран третьего мира причины возникновения ОПП полностью соответствуют таковым в развитых странах: это гипотензия и септический шок, инфекционные заболевания, дегидратация, кардиальные события, прием нефротоксичных лекарственных средств. В то же время в неурбанизированных районах развивающихся стран этиологические причины ОПП совсем другие: здесь ОПП возникает, как правило, на фоне заболеваний, протекающих с выраженными диарейным и дегидратационным синдромами (малярия, лихорадка денге, желтая лихорадка, столбняк, ВИЧ); вследствие укусов ядовитых животных (змей, пчел, пауков), после септических абортов и бытового применения химических красителей. Президент ISN подчеркнул, что большинство перечисленных причин ОПП ассоциированы с бедностью и свойственны лицам без образования, проживающим в плохих санитарных условиях и имеющим ограниченный доступ к медицинским услугам.

Руководитель проекта 0by25 Ravindra L. Mehta ознакомил делегатов конгресса с текущими ключевыми целями инициативы:

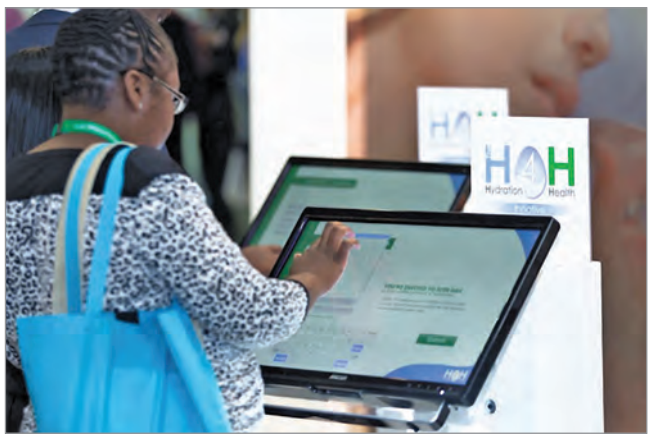
- направить силы на определение глобального бремени ОПП, особенно в странах с низким и средним уровнем доходов;
- повысить информированность в отношении ОПП специалистов здравоохранения, пациентов, а также правительств и учреждений общественного здравоохранения;
- содействовать разработке устойчивой инфраструктуры путем внедрения в отдельных областях подхода «по потребностям» для обучения, профессиональной подготовки и предоставления медицинской помощи.

По мнению докладчика, первым важным шагом в реализации проекта 0by25 станет проспективное исследование Global AKI Survey, которое проводится для получения максимально детальной информации о том, как осуществляются диагностика и лечение ОПП в разных странах мира. Авторы исследования планируют опросить более 10 тыс. нефрологов со всего мира и получить данные об особенностях течения ОПП у 5 тыс. пациентов. R.L. Mehta подчеркнул, что в настоящее время исследование продолжается, и каждый желающий может принять в нем участие, заполнив соответствующую анкету, размещенную на сайте www.0by25.org; при этом можно выбрать подходящую языковую версию опросника.

Другая глобальная инициатива ISN, активно обсуждаемая на WCN 2015, получила название Hydration for Health (H4H, «Гидратация для здоровья»). Этот проект базируется на научно обоснованном мнении экспертов о том, что употребление питьевой воды является лучшим способом поддержания водного баланса. Цель инициативы H4H заключается в повышении осведомленности общества о способах здоровой гидратации и поощрении поддержания рациональных, здоровых привычек по восполнению жидкости посредством распространения результатов научных исследований,

обучающих материалов и практических пособий. Диетологические рекомендации, как правило, сфокусированы на коррекции пищевого рациона и зачастую не содержат указаний о количестве и качестве принимаемой жидкости. Тем не менее объем ежедневно выпиваемой жидкости может оказать значимое влияние на самочувствие человека и его здоровье в долгосрочной перспективе. Эксперты обратили внимание делегатов на известный факт: головной мозг человека на 74,8% состоит из воды. Даже небольшая (1-2%) потеря жидкости тканями головного мозга сказывается на когнитивных функциях и общем самочувствии: появляется усталость, замедляется время реакции, ухудшается память, снижаются концентрация внимания и способность к математическому счету. Наиболее чувствительны к обезвоживанию нейрональной ткани дети младшего возраста и подростки; у них недостаточная гидратация тканей головного мозга может привести к значимому ухудшению когнитивной функции. Вместе с тем адекватное потребление жидкости может предотвратить образование конкрементов в почках посредством уменьшения концентрации веществ, вовлеченных в процессы камнеобразования. Европейская ассоциация урологов рекомендует всем пациентам с мочекаменной болезнью, желающим предотвратить рецидив заболевания, независимо от типа конкрементов увеличить количество потребляемой жидкости до 2,5-3 л/сут для достижения объема суточной мочи 2-2,5 л/сут. Эксперты ISN также настаивают на необходимости расширения питьевого режима, однако указывают, что не каждый напиток можно и нужно использовать для здоровой гидратации. Например, если жидкость содержит свободные калории, то ее потребление может привести к появлению избыточной массы тела, метаболического синдрома, сахарного диабета и ожирения: с 1 стаканом сладкого напитка в организм поступают лишние 100 ккал. Поэтому авторы проекта H4H считают самым эффективным и здоровым видом гидратации употребление воды. Популяризируя инициативу H4H, организаторы ISN установили в холлах широкоформатные сенсорные панели, на которых участники конференции могли ознакомиться с калькулятором гидратации и самостоятельно определить точное количество воды, которое необходимо каждому из них принять в течение суток.

Для этого нужно было выполнить три шага: ввести некоторые данные (рост, вес, возраст, пол, физическая активность, страна проживания), указать вид и количество напитков, потребляемых в течение суток (вода, газированные напитки, диетические газированные напитки, фруктовый сок, кофе или чай с сахаром и без такового, вино, пиво, спортивные и энергетические напитки), и узнать свой уникальный результат. На официальном сайте проекта H4H (www.h4hinitiative.com) каждый желающий может ознакомиться с калькулятором гидратации и получить наглядные сведения о состоянии своего водного баланса: потребностях организма в воде, количестве потерянной жидкости, дневной норме потребления воды.



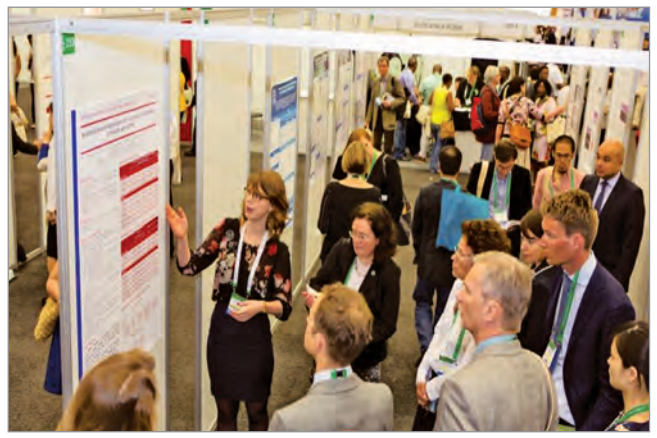
Инициатива H4H: любой желающий мог воспользоваться калькулятором гидратации

В ходе WCN 2015 были представлены результаты нескольких систематических обзоров и метаанализов, в которых освещались наиболее интересные и трудные вопросы различных сфер нефрологии. Эффективность лечения ОПП с использованием двух различных методик – продленного ежедневного диализа (ПЕД) и непрерывной заместительной почечной терапии (НЗПТ) – оказалась в центре внимания китайских ученых. Представляя результаты анализа 7 РКИ и 10 обсервационных исследований с общим количеством участников 533 и 675 человек соответственно, **P. Fu (Китай)** обратил внимание делегатов на относительность полученных данных. С одной стороны, обобщенный анализ результатов РКИ не выявил статистической разницы в показателях летальности при применении ПЕД и НЗПТ (относительный риск (ОР) 0,90; 95% ДИ 0,72-1,12; p=0,33); а с другой – при объединении результатов всех исследований, в которых сопоставлялась эффективность ПЕД и НЗПТ, ученые установили, что проведение первого ассоциировано с более низким риском летального исхода, чем при применении непрерывной заместительной терапии (ОР 0,87; 95% ДИ 0,78-0,98; p=0,02). Докладчик отметил достоверность полученных данных, указав на отсутствие гетерогенности между исследованиями (I_2=0%; p=0,51). В то же время исследователи не зафиксировали достоверных статистических различий в динамике таких показателей, как восстановление функции почек (p=0,52), длительность пребывания в отделении интенсивной терапии (p=0,44). Обе методики лечения оказывали сопоставимое влияние на лабораторные показатели (сывороточную концентрацию мочевины, креатинина, фосфора; p>0,05). Подводя итоги, P. Fu еще раз подчеркнул, что сведения о более низком уровне летальности при применении ПЕД получены в обсервационных исследованиях, в которых высока вероятность систематической ошибки. Основываясь на полученных фактах, китайские ученые считают эффективность ПЕД и НЗПТ сопоставимой.

В еще одном метаанализе, представленном в секции «Диализ: эпидемиология и исходы», оценивалась полезность затрат при проведении гемодиафильтрации on-line в сравнении с высокопотоковым гемодиализом. Представляя полученные результаты, **F. Ramponi (Италия)** скрупулезно описал методику отбора РКИ, данные которых были использованы в метаанализе. Разделив пациентов на группы по гендерно-возрастным характеристикам, исследователи определили, что коэффициент эффективности дополнительных затрат (ICER) при проведении гемодиафильтрации online 50-летним мужчинам составил 5,167 евро / QALY. Итальянские ученые рассчитали такой показатель, как «готовность платить»: его значение составило 40 тыс. евро / QALY. «Проведение гемодиафильтрации on-line будет экономически эффективным с вероятностью 0,81», – отметил докладчик. F. Ramponi подчеркнул, что вероятность рентабельности этой процедуры вряд ли превысит 83%, так как стоимость проведения данного вида лечения достаточно высока, а компенсационные выплаты остаются низкими. В качестве наглядного подтверждения данного факта докладчик продемонстрировал кривые экономической приемлемости эффективности затрат. Основываясь на полученных данных, итальянские ученые считают экономически целесообразным проводить гемодиафильтрацию on-line молодым пациентам.

Длительность кортикостероидной терапии при лечении стероидчувствительного нефротического синдрома (СЧНС) стала предметом изучения экспертов Кокрановского сотрудничества. **D. Hahn (Австралия)** представил результаты обновленного метаанализа 13 РКИ, в которых оценивалась эффективность преднизолона в лечении первого эпизода СЧНС у детей. Выступающий обратил внимание аудитории на тот факт, что вероятность частого рецидивирования нефротического синдрома (НС) оценивалась только в 11 РКИ. Риск частого рецидива НС значительно снижался, если длительность терапии преднизолоном составляла ≥3, а не 2 мес (данные 6 РКИ: ОР 0,68; 95% ДИ 0,47-1,00), однако статистическая достоверность утрачивалась при сравнении эффективности 5-6-месячного и 3-месячного курса лечения (данные 5 РКИ: ОР 0,78; 95% ДИ 0,50-1,22). Комментируя полученные результаты, эксперт Кокрановского сотрудничества объяснил данный факт высоким уровнем гетерогенности между исследованиями и низким качеством РКИ. В РКИ с низким риском систематической ошибки сокрытия порядка распределения пациентов по группам не было зафиксировано достоверных различий в вероятности частого рецидива НС при применении продленных схем терапии преднизолоном по сравнению с 2- или 3-месячным курсом терапии (≥3 vs 2 мес: 3 РКИ; ОР 0,92; 95% ДИ 0,69-1,23; 5-6 vs 3 мес: 3 РКИ; ОР 1,0; 95% ДИ 0,74-1,34). В исследованиях с высокой вероятностью сокрытия порядка распределения пациентов по группам риск частого рецидива НС значительно снижался у детей, получавших длительную терапию преднизолоном, по сравнению с соответствующим показателем у участников, проходивших 2- или 3-месячный курс лечения (≥3 vs 2 мес: 3 РКИ; ОР 0,45; 95% ДИ 0,26-077; 5-6 vs 3 мес: 2 РКИ; ОР 0,36; 95% ДИ 0,18-0,72). В заключение эксперт Кокрановского сотрудничества порекомендовал клиницистам для лечения СЧНС использовать короткие курсы преднизолона (2 или 3 мес).

Эффективность и безопасность гипотензивных препаратов в лечении взрослых пациентов с сопутствующей диабетической болезнью почек исследовала международная группа ученых под руководством **S. Palmer (Новая Зеландия).** Представляя полученные результаты, докладчик отметил, что они базируются на тщательном статистическом анализе данных 188 РКИ, в которых в общей сложности приняли участие 45 338 больных сахарным диабетом. Оказалось, что ни один режим приема гипотензивных препаратов не превосходил плацебо в достижении первичной конечной точки – не снижал показатель общей летальности в данной когорте больных. Анализируя частоту достижения другой первичной конечной точки – развитие терминальной стадии хронической болезни почек, – исследователи отметили, что эффективность двойной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) (отношение шансов (ОШ) 0,62; 95% ДИ 0,43-0,90) и монотерапии БРА (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,65-0,92) превосходят таковую плацебо. Продолжая исследовать влияние других групп препаратов на достижение этой же



Активное обсуждение полученных результатов

конечной точки, S. Palmer и соавт. зафиксировали сопоставимую эффективность монотерапии ИАПФ (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,51-1,01) и ингибиторами эндотелиновых рецепторов (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,44-1,14) и дали этим препаратам высокую оценку. Монотерапия БРА достоверно превосходила таковую плацебо в отношении инфаркта миокарда (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,53-0,94), тогда как другие гипотензивные препараты не оказывали значимого статистического влияния на достижение таких конечных точек, как инсульт или кардиоваскулярная смерть. Докладчик подчеркнул, что ни один из режимов гипотензивной терапии не провоцировал развития клинически значимой гиперкалиемии или ОПП. Завершая свое выступление, S. Palmer еще раз обратил внимание делегатов на то обстоятельство, что ни одна из существующих схем приема гипотензивных препаратов не влияет на выживаемость больных сахарным диабетом, имеющих такую сопутствующую патологию, как диабетическая нефропатия.

Еще один метаанализ, выполненный группой китайских ученых под руководством **W. Qin (Китай)**, был посвящен изучению эффективности ингибиторов кальциневрина в качестве индукционной и поддерживающей терапии волчаночного гломерулонефрита. Начиная свое выступление, докладчик указал на тщательность отбора исходных данных: все РКИ, найденные в Кокрановской библиотеке, электронных базах Pubmed, Embase и CENTRAL, были скрупулезно проверены на соответствие критериям включения. В итоге в метаанализ вошли результаты только 6 РКИ. Оказалось, что по сравнению с внутривенным введением циклофосфамида применение ингибиторов кальциневрина для индукционной терапии волчаночного гломерулонефрита не оказывает значимого влияния на такие показатели, как скорость достижения полной и частичной ремиссии, частота ответа на проводимое лечение. В то же время такие побочные действия, как инфекционные осложнения (ОР 0,65; p=0,04), лейкоцитопения (ОР 0,32; p=0,04), нарушения менструального цикла (ОР 0,37; p=0,01), значительно реже возникали при использовании ингибиторов кальциневрина, чем при назначении циклофосфамида. Сравнивая влияние ингибиторов кальциневрина и мофетила микофенолата на эти же показатели, ученые не зафиксировали достоверных статистических различий. W. Qin рекомендовал преимущественно использовать ингибиторы кальциневрина для поддерживающей терапии волчаночного гломерулонефрита, так как эффективность и безопасность этих препаратов значительно превосходили данные показатели у циклофосфамида.

На церемонии закрытия WCN 2015 организаторы конгресса пригласили всех участников и делегатов снова встретиться через два года и продолжить научное общение в рамках WCN 2017.

Подготовила ***Лада Матвеева***

Лабораторная диагностика

Добавляет ценность диагнозу
СИНЭВО медицинская лаборатория
ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

О.В. Рыкова, руководитель клинического направления лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»

Европейское руководство по ведению хламидийной инфекции: лабораторные аспекты диагностики

Одним из успешных путей улучшения репродуктивного здоровья населения является качественная и своевременная диагностика репродуктивно значимых инфекций. Одним из самых распространенных возбудителей инфекций, играющих важную роль в репродуктивном здоровье, является Chlamydia trachomatis. В данной статье представлены лабораторные критерии постановки диагноза и контроля эффективности лечения согласно европейскому руководству по ведению хламидийной инфекции (European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections), разработанному Международным союзом против инфекций, передающихся половым путем (International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI).

Введение

Инфекции репродуктивного тракта, в том числе и инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), являются одной из основных причин нарушения репродуктивного здоровья. Это обусловлено развитием осложнений, которые могут быть результатом либо несвоевременной диагностики, либо неэффективности лечения, что может быть связано с поздней диагностикой, резистентностью микроорганизмов к препаратам, одновременным инфицированием различными возбудителями. Своевременная этиологическая диагностика служит основанием для раннего начала этиотропной терапии, а также для информирования пациентов об особенностях распространения заболевания, последствиях для обоих половых партнеров, а при беременности – о возможном заболевании плода и новорожденного ребенка. Одним из самых распространенных возбудителей инфекций, играющих важную роль в репродуктивном здоровье, является C. trachomatis. В данной статье мы остановимся на рекомендациях по диагностике хламидийной инфекции в соответствии с действующим руководством IUSTI 2010 г. В 2015 г. планируется его обновление – предварительный документ уже готов, ознакомиться с ним можно на сайте IUSTI в разделе руководств. Учитывая, что лабораторная диагностика является одной из основных составляющих в постановке этиологического диагноза, в статье представлена информация о современных диагностических тестах, которые рекомендованы данным руководством для постановки диагноза, контроля эффективности лечения.

Chlamydia trachomatis

Хламидии представляют собой группу облигатных внутриклеточных паразитов, близких к грамотрицательным бактериям, утративших способность синтезировать АТФ, ГТФ и ряд других ферментных систем – это определяет их внутриклеточный рост. Относятся к семейству Chlamydiaceae и согласно новой классификации разделены на два рода: Chlamydia и Chlamydophila.

C. trachomatis является наиболее распространенным в мире бактериальным возбудителем ИППП, особенно среди людей молодого возраста. Чаще всего хламидиоз передается при прямом половом контакте, дети могут инфицироваться при прохождении по родовым путям. Уровень заражения при прямом сексуальном контакте превышает 75%.

У женщин C. trachomatis вызывает цервициты, уретриты, посткоитальные кровотечения, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), проктиты. Учитывая высокий процент бессимптомных форм (до 90%), зачастую не происходит своевременная диагностика и лечение, процесс приобретает хроническое течение и развиваются осложнения (сальпингиты, эндометриты, спаечный процесс в трубах, внематочная беременность). Приблизительно в 10% случаев инфицирования C. trachomatis развивается ВЗОМТ, которые чаще приводят к развитию бесплодия (класс рекомендаций III), чем в случаях инфицирования Neisseria gonorrhoeae.

У мужчин C. trachomatis вызывает негонококковые уретриты, эпидидимиты, проктиты. Клиническая картина характеризуется выделениями из мочеиспускательного канала, жжением при мочеиспускании, раздражением головки полового члена, клиникой проктита. Бессимптомные формы встречаются реже, чем у женщин, и составляют до 50% всех случаев.

У новорожденных детей инфицирование C. trachomatis возможно при прохождении по родовым путям и может привести к развитию клиники конъюнктивита и/или пневмонии в первые недели жизни.

Кроме того, к клиническим проявлениям хламидийной инфекции, вызванной C. trachomatis, относятся офтальмологические заболевания (трахома, конъюнктивиты), венерическая лимфогранулема (клиника уретрита с гнойным паховым лимфаденитом), синдром Рейтера (триада: уретрит, конъюнктивит, артрит), проктиты, проктоколиты, более редко встречаются поражения конъюнктивы, верхних дыхательных путей, эндокардиты, перигепатит (синдром Fitz-Hugh-Curtis).

Лабораторная диагностика

Для выявления C. trachomatis как этиологического фактора используются методы:

- прямого выявления возбудителей – методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), культивирование на культуре клеток, прямая иммунофлюоресценция (ПИФ);
- непрямого выявления возбудителей – обнаружение серологических маркеров (определение антител IgA, IgM, IgG).

Выявление C. trachomatis МАНК (наиболее распространенный вариант – метод ПЦР) признано наиболее чувствительным и специфичным методом обнаружения возбудителя, позволяющим поставить этиологический диагноз заболевания и назначить этиотропное лечение и рекомендовано для использования в рутинной практике (класс рекомендаций I, уровень доказательств А). В руководстве отмечаются некоторые ограничения данного метода для случаев диагностики венерической лимфогранулемы и наличие так называемого шведского варианта C. trachomatis.

Учитывая, что C. trachomatis относится к безусловным патогенам, достоверным методом проведения анализа ПЦР для постановки этиологического диагноза является ПЦР в качественном формате выдачи результата. Для обеспечения эффективности выявления возбудителя методом ПЦР необходимо особое внимание обращать на выбор биологического материала для исследования и соблюдение правил подготовки к взятию материала.

В руководстве для первичного тестирования C. trachomatis рекомендовано проводить исследование следующих видов биологического материала:

- у мужчин – первая порция утренней мочи. Это наиболее оптимальный и рекомендованный биологический материал для диагностики с диагностической чувствительностью 85-95% (класс рекомендаций I, уровень доказательств А);
- у женщин – вагинальный соскоб, в том числе и взятый самостоятельно (класс рекомендаций I, уровень доказательств А). Использование первой порции мочи имеет меньшую, чем для мужчин, диагностическую чувствительность – порядка 80-90%. Исследование первой порции мочи у женщин может быть использовано в ситуациях, когда сложно сделать забор из влагалища и шейки матки (например, у беременных), есть клиника цистита, в том числе и хронического.

В руководстве кроме первой порции утренней мочи и урогенитального материала описаны следующие виды биологического материала для исследования: материал из конъюнктивы, фарингеальный материал, образцы спермы, секрета простаты, прямой кишки. Выбор каждого из этих образцов определяется клинической симптоматикой и характером поражения.

В отношении образцов из конъюнктивы и ротоглотки отмечается высокая диагностическая адекватность и чувствительность материала для выявления C. trachomatis методом ПЦР (класс доказательств II). Около 10% образцов спермы содержат ингибиторы прохождения амплификации нуклеиновых кислот, что может привести к ложноотрицательным результатам. И несмотря на то что исследования свидетельствуют о сравнительно хорошей корреляции положительных результатов при исследовании мочи и спермы, тем не менее использование данного типа биологического материала не рекомендуется для первичного тестирования. В отношении материала из прямой кишки (актуально при наличии клиники проктита) отмечаются определенные ограничения для исследования: более низкая специфичность (<95%). Поэтому необходимы подтверждающие тесты, особенно при положительных результатов у гомосексуалистов, – в таких случаях рекомендовано проведение генотипирования для исключения венерической лимфогранулемы (класс рекомендаций II, уровень доказательств В).

Известно, что диагностические возможности выявления возбудителя МАНК зависят от уровня бактериальной нагрузки и наличия ингибиторов прохождения реакции амплификации, что может повлиять на результаты тестирования. В отношении урогенитального материала у женщин в руководстве отмечается, что бактериальная нагрузка в течение менструального периода нарастает, на 3-й неделе отмечается максимальный уровень ингибиторов прохождения реакции амплификации нуклеиновых кислот, поэтому в соответствии с рекомендациями IUSTI оптимально проводить обследование женщин на 4-й неделе после 1-го дня последних месячных. Исследования чувствительности тестирования мочи у беременных показали, что уровень ингибиторов прохождения амплификации аналогичен 3-й неделе менструального цикла, что отражает гормональный уровень беременности.

Высокая диагностическая чувствительность и специфичность методов молекулярной диагностики (ПЦР исследований) является основой принятой рекомендации в руководстве об отсутствии необходимости проведения подтверждающих тестов в случае получения положительного результата (класс рекомендаций II, уровень доказательств В).

Серологические исследования для диагностики C. trachomatis наиболее значимы в случаях инвазивных форм заболевания, так как только в данных ситуациях происходит достаточная продукция антител. В руководстве отмечается целый ряд факторов, которые необходимо учитывать при выборе серологических методов диагностики данного возбудителя:

- на сегодняшний день нет достоверных данных о длительности персистенции антител, их уровнях при неосложненном течении цервицитов и уретритов, что значительно ограничивает их использование в диагностике восходящей инфекции, установлении причин бесплодия;
- в случаях венерической лимфогранулемы высокие титры IgG и/или IgA могут считаться значимыми для постановки диагноза и рекомендованы для использования;
- высокая диагностическая значимость применения определения уровня IgM в диагностике неонатальных пневмоний.

При неосложненных формах диагностическая достоверность прямых методов диагностики значительно выше, чем определение серологических маркеров. Поэтому рекомендовано использовать определение уровня антител в случаях инвазивных форм, подозрении на венерическую лимфогранулему, неонатальную пневмонию, учитывая, что получить адекватный материал для прямых методов тестирования проблематично (класс рекомендаций I, уровень доказательств А).

Для контроля эффективности проведенного лечения наиболее эффективно применение методов амплификации нуклеиновых кислот. Однако в руководстве отмечается, что данные методы могут выявлять не только живые, но и погибшие микроорганизмы, поэтому контроль эффективности лечения может быть проведен только через 4-6 нед после окончания приема препаратов: получение положительного результата в более ранние сроки (до 4-й недели) может оказаться ложноположительным.

Заключение

Одним из самых распространенных возбудителей инфекций, играющих важную роль в репродуктивном здоровье, является C. trachomatis. Учитывая высокий процент бессимптомных форм (до 90% у женщин и более 50% у мужчин), своевременная диагностика является залогом эффективного лечения и предотвращения осложнений, в первую очередь – бесплодия. Основные рекомендации руководства IUSTI 2010 г. следующие:

- для диагностики и контроля эффективности лечения рекомендовано использовать методы амплификации нуклеиновых кислот (в том числе ПЦР) (уровень доказательств А);
- для первичного скрининга рекомендовано использовать у мужчин первую порцию утренней мочи (диагностическая чувствительность 85-95%), у женщин – материал (в том числе самостоятельно взятый) из влагалища. Первая порция мочи у женщин имеет только 80-90% чувствительности и может быть использована в определенных клинических ситуациях (уровень доказательств А);
- подтверждение положительных результатов выявления C. trachomatis не рекомендовано (уровень доказательств В);
- серологические маркеры наиболее эффективно использовать для диагностики инвазивных форм, таких как венерическая лимфогранулема и неонатальная пневмония (уровень доказательств А);
- контроль эффективности лечения следует проводить через 4-6 нед для исключения возможности получения ложноположительных результатов при использовании МАНК;
- для определения объема и длительности терапии необходимо исключение других возбудителей ИППП, в первую очередь M. genitalium (уровень доказательств С);
- скрининговое обследование беременных для выявления C. trachomatis необходимо в группах высокого процента распространенности данного заболевания и обоснования необходимости лечения в случае положительных результатов (уровень доказательств В).

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР

сінево
медична лабораторія

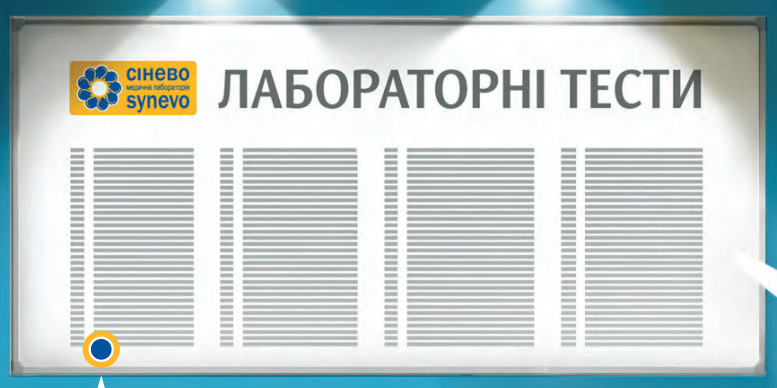
Понад 140 лабораторних центрів у 34 містах України

>15’000 ЛІКАРІВ ОБРАЛИ «СІНЕВО»

Міжнародний контроль якості

Найкраще світове обладнання

Автоматизований лабораторний процес



Більше ніж 1500 лабораторних тестів

3014 **Chlamydia trachomatis, ПЛР**
(у/г зіскоб, якісне визначення)

3120 **Пакет № 150 «Діагностика урогенітальних інфекцій за сечею»**
(5 показників; Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Ureaplasma species; ПЛР, сеча, якісне визначення)

0 800 50 70 30
безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

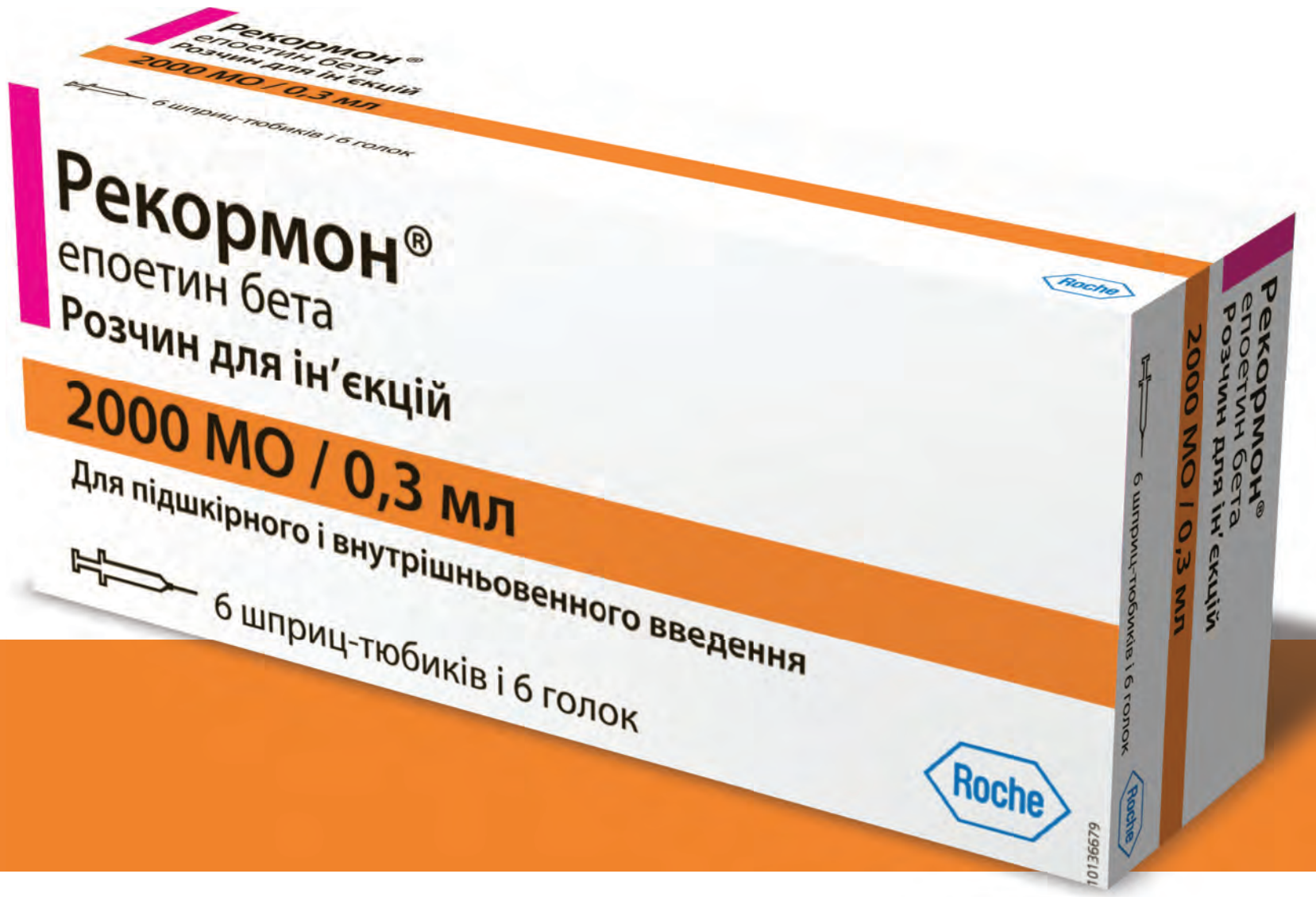
www.synevo.ua

facebook.com/SynevoLab

Рекормон®

епоетин бета

- оригінальний епоетин бета[1]
- ефективний для досягнення цільового рівня гемоглобіну[1, 4]
- рекомендований для лікування анемії на усіх стадіях ХХН[1, 2]
- зменшує кількість госпіталізацій[3]
- покращує якість життя[5, 6]



РЕКОРМОН® (RECORMON®)

Діюча речовина: епоетин бета; 1 шприц-тюбик (0,3 мл розчину) містить 2000 МО (16,6 мкг) або 5000 МО (41,5 мкг) епоетину бета **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** – Лікування симптоматичної анемії, асоційованої з хронічною нирковою недостатністю у дорослих і дітей. – Профілактика анемії у недоношених новонароджених, які народилися з масою тіла 750-1500 г до 34-го тижня вагітності. – Лікування симптоматичної анемії у пацієнтів із немієлоїдними злоякісними пухлинами, які отримують хіміотерапію. – Збільшення обсягу аутологічної крові, призначеної для наступної аутотрансфузії. Необхідно прийняти до уваги зареєстрований ризик виникнення тромбоемболічних явищ. Застосування згідно з цим показанням показане лише пацієнтам з анемією середнього ступеня тяжкості (рівнем гемоглобіну 100-130 г/л (6,21-8,07 ммоль/л) без дефіциту заліза), якщо процедури консервування крові відсутні або недостатні, а планове крупне елективне хірургічне втручання може потребувати більшого об'єму крові (≥4 одиниць для жінок або ≥5 одиниць для чоловіків). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до епоетину бета або будь-якого компонента препарату. Погано контрольована артеріальна гіпертензія. Інфаркт міокарда або інсульт протягом попереднього місяця до початку лікування, нестабільна стенокардія, підвищений ризик тромбозу глибоких вен (при венозній тромбоемболії в анамнезі) – при призначенні для збільшення об'єму аутологічної крові для аутогемотрансфузії. **Спосіб застосування та дози.** ***Лікування симптоматичної анемії у дорослих і дітей із хронічною нирковою недостатністю.*** Препарат вводиться підшкірно або внутрішньовенно з метою досягнення рівня гемоглобіну, що не має перевищувати 120 г/л (7,5 ммоль/л). У хворих, яким не потрібен гемодіаліз, віддається перевага підшкірному введенню з метою уникнення пункції периферичних вен. При внутрішньовенному введенні препарат слід вводити протягом 2 хв, наприклад, хворим, які перебувають на гемодіалізі, – через артеріовенозний шунт у кінці сеансу діалізу. ***Стадія корекції.*** При підшкірному введенні початкова доза становить 20 МО/кг 3 рази на тиждень. При недостатньому підвищенні рівня гемоглобіну (<2,5 г/л на тиждень) дозу можна збільшувати кожні 4 тижні на 20 МО/кг 3 рази на тиждень. Сумарну тижневу дозу препарату можна розподілити також на щоденні введення у менших дозах. При внутрішньовенному введенні початкова доза становить 40 МО/кг 3 рази на тиждень. Через 4 тижні дозу можна збільшити до 80 МО/кг 3 рази на тиждень. При необхідності подальшого підвищення дози її слід збільшувати на 20 МО/кг 3 рази на тиждень з місячним інтервалом. Незалежно від методу введення, максимальна доза не має перевищувати 720 МО/кг на тиждень. Стадія підтримуючої терапії. Для підтримки показаника гемоглобіну на рівні 100-120 г/л дозу спочатку слід зменшити вдвічі від попередньої. Згодом підтримуючу дозу коригують індивідуально, з інтервалом в один або два тижні (підтримуюча доза). **Побічні реакції.** ***Пацієнти з анемією, асоційованою з хронічною нирковою недостатністю*** Найчастішою побічною реакцією під час лікування препаратом Рекормон®, є підвищення артеріального тиску або погіршення перебігу існуючої гіпертензії, особливо при швидкому збільшенні гематокриту. Гіпертонічні кризи з проявами енцефалопатії (головний біль, сплутаність свідомості, сенсомоторні розлади, такі як порушення мови, ходи, аж до тоніко-клонічних судом) можуть виникати у окремих пацієнтів з нормальним чи низьким рівнем артеріального тиску. Може виникати тромбоз шунта, особливо у пацієнтів з тенденцією до гіпотензії або у пацієнтів, у яких виникли ускладнення з боку артеріовенозної фістули (стеноз, аневризма). У більшості випадків одночасно з підвищенням гематокриту знижується концентрація феритину в сироватці крові **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у захищеному від світла і недоступному для дітей місці при температурі 2-8°С (у холодильнику). У разі необхідності транспортування припускається зміна температурного режиму (до 25°С), але не більш ніж на 3 дні. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату РЕКОРМОН® (RECORMON®). Наказ МОЗ України №570 від 06.09.2011. Зміни внесені наказом МОЗ України №229 від 21.04.2015; 2. Locatelli, et al., Nephrol Dial Transplant; 2005; 20(Suppl 6) vi1-vi2; 3. Silverberg DS et al., Kydney Blood Res 2005; 28:41; 4. Francesco Locatelli et al.Therapeutics and Clinical Risk Management 2007:3(3) 433–439; 5. М.В. Шестакова , С.А. Мартынов\\ Сахарный диабет. - 2006.- №4; 6. Shravanthi R. Gandra et al. American Journal of Kidney Diseases, Vol 55, No 3 (March), 2010: pp 519-534

UA.REC.15.006

Інформація наведена у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо препарату Рекормон® наведена в інструкції для медичного застосування препарату (затверджена наказом МОЗ України № 570 від 06.09.11). Зміни внесені згідно наказу МОЗ України №229 від 21.04.2015. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA5146/01/02 та №UA/5146/01/03 від 01.11.2011. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів
ТОВ «РОШ УКРАЇНА» м. Київ , вул. П.Сагайдачного, 33 Тел.: +380 44 354 30 40 Факс: +380 44 354 30 41 www. roche.ua