



№ 1 (5)
березень 2016 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 86683

Урологія

Нефрологія

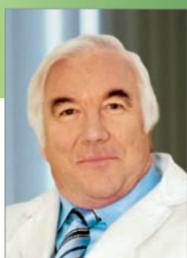
Андрологія



Доктор медицинских наук,
профессор
Едуард Стаховский

Развитие хирургических
методов в онкоурологии:
социальные последствия,
отдаленные результаты

Читайте на сторінці 18



Доктор медицинских наук,
профессор
Игорь Горпинченко

Актуальные вопросы
диагностики и лечения
урогенитальных инфекций

Читайте на сторінці 8



Доктор медицинских наук,
профессор
Дмитро Іванов

Оновлення 2015 року
в лікуванні інфекцій
сечових шляхів у дітей

Читайте на сторінці 22



Доктор медицинских наук,
профессор
Николай Бойко

Андрология
и сексуальная медицина:
современные аспекты

Читайте на сторінці 12



Доктор медицинских наук,
профессор
Свєн Лучицкий

Статеві розлади
у чоловіків, хворих
на цукровий діабет

Читайте на сторінці 6

ЛЕФЛОК

-Дарниця



Розчин для інфузій.
1 мл розчину містить левофлоксацину
гемідрат в перерахуванні
на левофлоксацин 5 мг

- ✓ **ШИРОКИЙ АНТИМІКРОБНИЙ СПЕКТР^{1,2}**
- ✓ **ЗРУЧНА СТУПІНЧАСТА ТЕРАПІЯ^{**}**
- ✓ **ПРОГРЕСИВНЕ ВИРОБНИЦТВО ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ
У ПОЛІПРОПІЛЕНОВИХ ФЛАКОНАХ З ЄВРО-КОВПАЧКОМ³**

ЛЕФЛОК-Дарниця. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/14011/01/01 від 31.10.2014. **Діюча речовина.** Levofloxacin. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. **Код АТХ.** J01M A12. **Показання.** Запальні захворювання, спричинені чутливими до левофлоксацину бактеріями: пневмонії, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції шкіри та м'яких тканин, хронічний бактеріальний простатит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших хінолонів до будь-якого компонента препарату. Епілепсія. Побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів. **Фармакологічні властивості.** Левофлоксацин – синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, є S-енантіомером рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину. Діє на комплекс ДНК-ДНК-гірази та топоізомерази IV. **Побічні реакції.** Грибкові інфекції, включаючи гриби роду Candida, розмноження інших резистентних мікроорганізмів. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

** Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального введення, що свідчить про те, що ці шляхи є взаємозамінними.¹

Джерело інформації:

1. Інструкція для медичного застосування препарату Лефлок-Дарниця.

2. www.urgent.com.ua/ru-issue-article-328

3. www.darnitsa.ua/press-center/media/105-progresivne-virobnitstvo-infuziynikh-rozchiniv-u-polipropilenovikh-flakonakh-z-evro-kovpachkom

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

№1

вибір року в Україні*

 **ВІАГРА®**
оригінальний силденафіл

ТВЕРДИЙ ВИБІР УСПІШНИХ ЧОЛОВІКІВ



ВІАГРА БУЛА ПРИЗНАЧЕНА 587 МІЛЬЙОНІВ РАЗІВ,
БІЛЬШ НІЖ МІЛЬЙОНОМ ЛІКАРІВ**

ВІАГРА® (силденафіл), таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг - 1 або 4 таблетки в упаковці; 100 мг - 1, 2, 4, 8 таблеток в упаковці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ВІАГРА®. Показання. Лікування порушень ерекції, що визначаються як нездатність досягти та підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту. Для ефективної дії препарату ВІАГРА® необхідне сексуальне збудження. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують перорально. Рекомендована доза препарату ВІАГРА® становить 50 мг та застосовується, при необхідності, приблизно за годину до статевого акту. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Максимальна рекомендована частота застосування препарату становить 1 раз на добу. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату; одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими, як амілінітрил) або нітратами у будь-якій формі протипоказане. Силденафіл протипоказаний чоловікам, яким не рекомендована статева активність. Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної невротії зорового нерва незалежно від того, пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи ні. Наявність таких захворювань, як порушення функції печінки тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск нижче 90/50 мм рт. ст.), нещодавно перенесений інсульт або інфаркт міокарда та відомі спадкові дегенеративні захворювання сітківки, такі як пігментний ретиніт (невелика кількість таких пацієнтів має генетичні розлади фосфодіестераз сітківки), оскільки безпека силденафілу не досліджувалася у таких підгрупах пацієнтів. Побічні реакції. Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як головний біль, приливи крові, диспепсія, розлади зору, закладеність носа, запаморочення та порушення сприйняття кольору. Особливості застосування. Оскільки сексуальна активність супроводжується певним ризиком з боку серця, до початку будь-якого лікування еректильної дисфункції лікар має оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта. Засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам із анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні), або пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріапізму. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. При дослідженні in

vitro силденафіл слабкий інгібітор ізоформ цитохрому P450. Дослідження in vivo: силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що цей препарат потенціє гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами в будь-якій формі протипоказане. Категорія відпуску. За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування та проконсультуватись з лікарем. Інформація для лікарів і фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення № UA/0313/01/02, № UA/0313/01/03 від 15.04.2013, Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 537 від 20.08.2015

За додатковою інформацією звертайтеся до:
Представництва «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні:
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Бізнес-центр «Горизонт парк», тел.: (044) 391-60-50.

Література:

*-Звіт незалежного аудитора щодо дотримання Організацією вимог
"Положення про Міжнародний фестиваль - конкурс
"Вибір-року" в Україні" під час формування рейтингу в 2015 році
**- Data on file

WUKVGR0215032



Практическое руководство по эректильной дисфункции

Канадская урологическая ассоциация, 2015 г.



Эректильная дисфункция (ЭД) – широко распространенное состояние, нарушающее соматическое и психосоциальное функционирование и снижающее качество жизни миллионов мужчин и семей. По данным исследования Canadian Study of Erectile Dysfunction, распространенность ЭД у мужчин старше 40 лет составляет 49,4%; в других исследованиях было продемонстрировано, что 5–20% мужчин имеют средней степени тяжести или тяжелую ЭД [1–3]. Современные терапевтические опции включают назначение высокоэффективных и безопасных препаратов, прежде всего пероральных ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), таких как силденафил. Терапия второй линии – самостоятельно вводимые вазоактивные препараты, вакуумные эрекционные устройства, имплантация раздуваемых протезов – также обладает высоким лечебным потенциалом.

В Канаде большинство случаев ЭД выявляют и успешно лечат врачи первичного звена [4]. Основанные на доказательствах подходы к диагностике и лечению, в том числе применение ингибиторов ФДЭ-5, позволили перевести ЭД из разряда хирургической патологии в состояние, успешно поддающееся консервативной терапии. Семейные врачи, урологи, интернисты, эндокринологи, кардиологи и другие специалисты в своей практике все чаще сталкиваются с мужчинами с ЭД (и их партнерами), запрашивающими лечение. Во многих случаях между парой и лечащим врачом устанавливаются длительные отношения, помогающие сформировать терапевтический альянс и, соответственно, улучшить результаты лечения. Модель совместного ведения ЭД продемонстрировала свою эффективность и нацелена на оптимальное использование ресурсов здравоохранения [4, 5]. Согласно этой модели первичное выявление и лечение пациентов с ЭД осуществляют терапевты и семейные врачи; больные с неадекватным ответом, а также пациенты, нуждающиеся в более инвазивном или специализированном обследовании и

лечении, направляются к соответствующим специалистам (урологам, андрологам, сексопатологам). Практические навыки и опыт врачей первичного звена, дополняющиеся экспертными знаниями в области ЭД узкоквалифицированных специалистов, позволяют оптимизировать результаты лечения для пациента.

В современной модели ведения ЭД ключевую роль продолжают играть урологи по ряду причин.

1. В трудно поддающихся лечению, резистентных к пероральной терапии случаях необходимо направление к специалисту.

2. Врачи первичного звена, как правило, не обладают навыками интракавернозной и интрауретральной терапии.

3. В некоторых случаях анатомическая деформация полового члена (посттравматическая или болезнь Пейрони) играет важную роль в патогенезе ЭД и часто требует хирургического лечения.

4. У значительной части мужчин (с тяжелыми заболеваниями сосудов, сахарным диабетом и др.) пробная консервативная терапия оказывается неэффективной.

5. Пациенты с ЭД, обусловленной врожденной венозной утечкой, нуждаются в специализированной урологической помощи. Как правило, это пациенты молодого возраста, не отвечающие на ингибиторы ФДЭ-5.

6. По запросу пациента (или его партнера) либо по медико-правовым вопросам могут быть показаны специфические исследования, осуществляемые урологом.

7. Исследования природы и последствий ЭД проводятся в урологических клиниках.

В настоящей статье представлено обновленное руководство Канадской урологической ассоциации (Canadian Urological Association, CUA) по ведению ЭД, при разработке которого учитывались публикации в рецензируемых журналах до 2015 г., одобренные Всемирной организацией здравоохранения рекомендации Международного консультационного комитета по сексуальной медицине (ICSM) 2010 г., рекомендации Общества сексуальной медицины Северной Америки (SMSNA), а также последние разработки и достижения в ведении ЭД [4, 6, 7].

Глобальные задачи ведения ЭД

1. Помочь пациенту и его партнеру определить цели лечения.

2. На основании жалоб и целей лечения назначить диагностические исследования.

3. Использовать диагностические исследования рационально (с учетом стоимости/эффективности) и целенаправленно (для выбора лечения и исключения определенных заболеваний).

4. Разъяснить диагноз и вероятную этиологию ЭД пациенту и его партнеру.

5. Идентифицировать причины ЭД, которые могут влиять на состояние здоровья и продолжительность жизни пациента (в том числе оценить сердечно-сосудистый риск), при необходимости направить пациента к соответствующему специалисту.

6. Предложить варианты лечения с предоставлением всесторонней информации относительно стоимости, вероятности успеха и основных побочных эффектов.

7. Начинать лечение с наименее инвазивного варианта, отвечающего ожиданиям пациента и его партнера.

8. В ходе лечения предоставлять пациенту необходимую информацию и поддержку.

9. Восстанавливать и поддерживать сексуальную близость как можно более естественным путем.

10. По возможности отдавать предпочтение обратимым методам терапии.

Диагностика

CUA поддерживает точку зрения, в соответствии с которой обследование пациента с любым типом сексуальной дисфункции должно осуществляться по единой схеме [3, 4, 6]. На основании анамнеза необходимо уточнить тяжесть, появление и давность ЭД, сопутствующие медицинские и психосоциальные факторы. Личную беседу с пациентом часто дополняют опросниками и онлайн-методами. Большое значение имеет характер расспроса: необходимо проявлять высокий уровень чувствительности, учитывать этнические, культурные и персональные особенности пациента.

1. Определить, что проблема заключается именно в ЭД, а не в других аспектах цикла сексуального ответа (желании, эякуляции, оргазме) или в других причинах (болезнь Пейрони; факторы образа жизни, включая наркоманию; качество взаимоотношений партнеров и т.д.).

2. Определить время начала, природу ЭД и (при наличии такой возможности) значимость проблемы для партнера. Выяснить у пациента, желает ли он получать лечение.

3. Исключить потенциально обратимые причины ЭД (прием лекарственных препаратов; стресс; депрессия; отклонение от нормы уровней гормонов, в том числе андрогенов, гормонов щитовидной железы и гипофиза; табакокурение; злоупотребление алкоголем; потребление наркотических веществ; специфические моменты, касающиеся партнера и т.п.). Тестостероновый профиль целесообразно определять при подозрении на гипогонадизм, однако рутинный скрининг уровня этого гормона не рекомендуется.

4. Установить вероятную этиологию ЭД на основании анамнеза, физического осмотра и результатов лабораторных исследований. Настоятельно рекомендуется получить обновленные данные по уровню артериального давления, липидному профилю, уровню глюкозы или гликозилированного гемоглобина.

ЭД может иметь этиологию:

- сосудистую;
- эндокринную;
- неврологическую;
- ситуационную;
- органную (деформация пениса – болезнь Пейрони или травма);
- смешанную (в большинстве случаев присутствует органическая причина; впоследствии развиваются тревога, стресс и депрессия в результате ЭД).

Методология диагностики

1. Сбор анамнеза и клинический расспрос (важнейшая составляющая обследования пациента с ЭД).

2. Физикальное обследование, направленное на анатомические, сосудистые и невральные системы, необходимые для эрекции.

3. Применение стандартных опросников (например, SHIM) рекомендуется,



Рис. Алгоритм ведения пациентов с ЭД

*Мужчинам с ЭД и болезнью Пейрони рекомендуется первая линия терапии ЭД.

*Необязательное исследование.

Примечание: ИКИ – интракавернозные инъекции, ВЭУ – вакуумное эрекционное устройство.

Продолжение на стр. 4

Практическое руководство по эректильной дисфункции

Канадская урологическая ассоциация, 2015 г.

Продолжение. Начало на стр. 3

но не является обязательным. Опросники помогают оценить исходную функцию, тяжесть ЭД, ответ на лечение и в большинстве случаев существенно не увеличивают продолжительность визита.

4. Лабораторные исследования: измерение уровня глюкозы в крови, липидограмма, в некоторых случаях – гормональный скрининг (общий и биодоступный тестостерон).

5. Консультация других специалистов (эндокринолога, психолога, кардиолога).

6. Специализированные исследования:

- комбинированный тест с инъекцией и стимуляцией (CIS);
- дуплексное ультразвуковое исследование с интракавернозной инъекцией вазоактивного препарата;
- тестирование ночной тумесценции (NPTR; Rigiscan);
- динамическая инфузионная кавернозография и кавернозометрия (DICC);
- ангиография полового члена и малого таза.

Сбор анамнеза

Сбор анамнеза является основой диагностики сексуальной дисфункции и ЭД. Правильно собранный анамнез позволяет установить правильный диагноз в большинстве случаев [4, 6, 8]. Опытный профессионал позволяет пациенту (паре) свободно, без спешки обсудить проблему и цели лечения. При этом сексуальные отношения пациента не следует по умолчанию считать моногамными и гетеросексуальными. Сексуальная дисфункция может быть обусловлена широким спектром органических и медицинских факторов, однако важную этиологическую роль также могут играть различные психосоциальные и межличностные факторы (тревога, депрессия, проблемы во взаимоотношениях и т.п.).

Основные домены анамнеза:

- Специфика ЭД (начало, тяжесть, значимость, ситуации). Желание, возбуждение, оргазм, эякуляция.
- Взаимоотношения, стрессовые факторы дома и на работе.
- Боль или изменение формы гениталий.
- Факторы образа жизни: курение, употребление или злоупотребление субстанциями, малоподвижный образ жизни.
- Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, болезнь периферических сосудов, диабет, ожирение, болезнь почек и т.д.
- Хирургические вмешательства, облечение или травмы в анамнезе.
- Прием лекарственных препаратов.
- Психиатрические заболевания или состояния.

Валидированные опросники, которые пациент может самостоятельно заполнить в спокойной обстановке, позволяют эффективно получить необходимую информацию и сохранить время врача [6]. Наибольшую ценность эти инструменты имеют в оценке ответа на лечение и определении общей удовлетворенности консервативной терапией за определенный промежуток времени (например, 4 нед). Чаще всего используется опросник SHIM [9].

Физикальный осмотр

Цель физикального осмотра у мужчин с ЭД – оценить анатомию гениталий, выявить отклонения, потенциально связанные с ЭД (например, бляшки Пейрони), эндокринные признаки и сопутствующие заболевания (неврологические, сосудистые, а также состояния, которые могут угрожать жизни) [10]. На сегодня доказана связь ЭД с болезнью периферических сосудов и ишемической болезнью сердца [11]. Осмотр должен включать оценку габитуса (вторичных половых признаков), периферического кровообращения (ЭД является предиктором кардиоваскулярной заболеваемости и смертности), нервной и мочеполовой систем [10]. Пальпация яичек позволяет убедиться в их наличии и оценить консистенцию (атрофия, гипогонадизм). Деформации полового члена могут лучше выявляться в эрегированном состоянии, однако чаще всего оцениваются путем растягивания пениса, при котором бляшки Пейрони становятся более заметными. Для некоторых пациентов физикальный осмотр может быть источником смущения и дискомфорта, поэтому необходимо сделать все возможное для обеспечения приватности и персонального комфорта.

Лабораторные исследования

В соответствии с рекомендациями Международного общества по сексуальной медицине (ISSM) лабораторные исследования у мужчин с сексуальными проблемами могут включать определение уровня глюкозы натощак, липидного профиля и в некоторых случаях – гормонального профиля. Измерение уровней гормонов может быть показано для исключения или подтверждения специфических состояний, вызывающих ЭД (например, гипогонадизма), или оценки потенциальной роли сопутствующих заболеваний [6, 12].

Латентный сахарный диабет можно выявить путем оценки уровня глюкозы натощак или гликозилированного

гемоглобина (HbA_{1c}). Определение липидного профиля, рекомендуемое ВОЗ, по мнению экспертов CUA, является опциональным исследованием у пациентов с ЭД [2].

Скрининг гормонального профиля остается противоречивым аспектом рутинного обследования пациентов с ЭД. Определение уровня тестостерона однозначно показано мужчинам с ЭД, у которых отмечается гипоактивное желание или неполный ответ на терапию ингибиторами ФДЭ-5, а также всем мужчинам с сахарным диабетом. У мужчин с ЭД и нормальным желанием целесообразность рутинного скрининга сниженных уровней тестостерона не доказана. В соответствии с актуальными руководствами у мужчин, получающих тестостеронзаместительную терапию, необходимо периодически контролировать уровень этого гормона в крови [12, 13].

У мужчин с диабетом Канадская диабетическая ассоциация рекомендует раз в год оценивать сексуальную функцию и определять уровень тестостерона.

Определение уровней гормонов щитовидной железы, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина, общий анализ крови и анализ мочи у пациентов с ЭД являются необязательными в большинстве случаев, но могут назначаться по клиническим показаниям [3, 6, 10].

Специализированные исследования

1. Психологическое/психиатрическое обследование часто предоставляет важную дополнительную информацию, касающуюся взаимоотношений и ситуационных причин ЭД. Однако вследствие ограниченной доступности и высокой стоимости психолого-психиатрическая помощь редко применяется в лечении ЭД. Основными задачами психотерапии являются уменьшение или устранение тревоги, выяснение контекста сексуальных отношений, модификация сексуальных скриптов и предотвращение преждевременного отказа от фармакотерапии [3, 6, 14].

2. Тестирование ночной тумесценции (NPTR) – минимально инвазивный метод измерения и регистрации ночных

эректильных событий. Однако в Канаде он имеет ограниченную доступность и не покрывается медицинской страховкой в большинстве провинций. Оценка ночной тумесценции и ригидности полового члена (метод Rigiscan) следует осуществлять на протяжении по крайней мере 2 ночей для регистрации 2-5 эрекций. Основные сферы применения NPTR – медико-правовые случаи и оценка эффективности новых фармакологических агентов [15].

3. Оценка сосудистой функции. Среди методов, оценивающих функцию сосудов, чаще всего использовалось дуплексное ультразвуковое исследование кровотока в артериях пещеристых тел до и после интракавернозной инъекции вазоактивного препарата [16]. В настоящее время это исследование проводится все реже, что обусловлено высокой эффективностью пероральной терапии. При нормальных результатах дуплексного ультразвукового сканирования (пиковый систолический кровоток >30 см/с, индекс резистентности >0,8) дополнительные исследования сосудистой функции можно не проводить. При получении патологических результатов сонографии артериография и динамическая инфузионная кавернозометрия и кавернозография (DICC) показаны только пациентам – потенциальным кандидатам на сосудистое реконструктивное хирургическое вмешательство (в современной канадской практике ведения ЭД эти исследования используются редко).

Метод DICC позволяет оценить работу запирающего (веноокклюзивного) механизма полового члена [17]. Жидкость с контрастным веществом вводится в пенис с целью индуцирования эрекции; по подъему и падению интрапенильного давления с радиологической визуализацией вен, дренирующих пенис, определяется состоятельность или несостоятельность веноокклюзивного механизма.

Наиболее инвазивным диагностическим исследованием является артериография. Как правило, этот метод используют только в случаях приапизма с высоким кровотоком и у пациентов, у которых планируется проведение сосудистого шунтирования. Ангиограмма позволяет визуализировать кровоток полового члена и выполнить селективную эмболизацию в нестандартных случаях повреждения, обусловленного приапизмом с высоким кровотоком.

Таблица. Сравнение свойств ингибиторов ФДЭ-5

Свойство	Силденафил	Тадалафил	Варденафил
T _{max}	30-120 мин (в среднем 60 мин)	30-360 мин (в среднем 120 мин)	30-120 мин (в среднем 60 мин)
T _{1/2}	4 ч	17,5 ч	4 ч
Абсорбция	Жирная пища может замедлять достижение T _{max}	Не зависит от пищи	Жирная пища может снижать C _{max}
Доступные дозировки	25 мг, 50 мг, 100 мг по мере необходимости	2,5 мг, 5 мг 1 раз в сутки 5 мг, 10 мг, 20 мг по мере необходимости	10 мг ородиспергируемая таблетка 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг по мере необходимости
Максимальная доза	100 мг/сут	20 мг/сут	20 мг/сут
Эффективность	Все три ингибитора ФДЭ-5 обладают одинаковой эффективностью		
Может потребоваться коррекция дозы	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты старше 65 лет • Печеночная недостаточность • Почечная недостаточность • Одновременное применение мощных ингибиторов CYP3A4 (ритонавир, эритромицин) • Одновременное применение циметидина 	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты старше 65 лет • Печеночная недостаточность • Почечная недостаточность • Одновременное применение мощных ингибиторов CYP3A4 (ритонавир, эритромицин) 	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты старше 65 лет • Печеночная недостаточность • Почечная недостаточность • Одновременное применение мощных ингибиторов CYP3A4 (ритонавир, эритромицин)
Противопоказания	<ul style="list-style-type: none"> • Применение органических нитратов (регулярное или периодическое) • Гиперчувствительность к любому компоненту таблетки в анамнезе 		
Применение с -блокаторами	Одновременное применение с селективными -блокаторами не вызывает значимой гипотензии. Риск развития последней повышается при использовании с неселективными -блокаторами		
Побочные эффекты (5 наиболее частых в порядке частоты, по сравнению с плацебо)	Головная боль, приливы, диспепсия, заложенность носа, изменение цветового зрения	Головная боль, диспепсия, боль в спине, миалгия, заложенность носа	Головная боль, приливы, ринит, диспепсия, синусит

4. Эндокринологические исследования. Идеальная схема эндокринологического обследования пациентов с ЭД не разработана [3, 6]. Определение уровня общего и биодоступного тестостерона может быть целесообразным у мужчин со сниженным сексуальным интересом, отсроченной эякуляцией, уменьшением объема эякулята, неэффективностью терапии ингибиторами ФДЭ-5, а также у больных с ЭД и диабетом [13]. Определение уровня свободного тестостерона характеризуется значительной интрааналитической вариабельностью и поэтому не рекомендуется. Определение уровня биодоступного тестостерона клинически полезно и рекомендуется, однако не всегда доступно. В качестве альтернативы можно использовать расчетный биодоступный тестостерон (требует определения уровня утреннего общего тестостерона, альбумина и глобулина, связывающего половые стероиды).

5. Нейрофизиологическое тестирование проводится для оценки крестцовой рефлекторной дуги, позволяющей косвенно оценить целостность нервов промежности. Метод характеризуется ограниченной клинической доступностью и полезностью [18].

Лечение

В большинстве случаев лечение ЭД проводится в комплексе с изменением образа жизни и коррекцией органических или психосоциальных нарушений. Пациентам и их партнерам следует предоставить информацию относительно эффективности, рисков и пользы методов лечения, отвечающих их предпочтениям и ожиданиям. Во многих случаях неэффективность пероральной терапии ингибитором ФДЭ-5 может быть обусловлена неоптимальным приемом препарата или недостаточной дозировкой. При отсутствии ответа на пероральную терапию переходят ко второй и третьей линии терапии (рис.).

1. Пероральная терапия. Учитывая различия между ингибиторами ФДЭ-5, выбор препарата может зависеть от ряда факторов, таких как время и частота полового акта, взаимодействие с пищей и алкоголем и др. (табл.).

2. У мужчин с подтвержденным гипогонадизмом может использоваться тестостеронзаместительная терапия (при наличии ЭД – в комбинации с ингибитором ФДЭ-5) [3, 6, 19-21].

3. Консультирование по поводу сексуальных проблем (от простого открытого обсуждения с врачом первичного звена до консультации психолога, сексопатолога и/или психиатра) [3, 6].

4. Локальная терапия (применение интракавернозных или интрауретральных препаратов) [2, 3, 6, 22].

5. Вакуумные эрекционные устройства [23].

6. Хирургическое лечение [3, 6, 23]:

- протезирование полового члена имплантатом;
- хирургическая реконструкция при болезни Пейрони;
- сосудистое шунтирование (как правило, у пациентов молодого возраста после травматического повреждения артерий полового члена).

Выводы

1. Сбор анамнеза и физикальный осмотр – необходимые этапы диагностики ЭД в большинстве случаев.

2. Основные скрининговые тесты включают выявление кардиоваскулярных

факторов риска и исследование показателей крови. Рекомендуется оценка уровня глюкозы крови натощак, липидов и (при наличии показаний) тестостерона.

3. Лечение начинают с наименее инвазивного метода, приемлемого у данного пациента.

4. В ряде случаев (при необходимости более детального обследования или неэффективности пероральной терапии) может потребоваться использование более инвазивных методов диагностики и лечения.

5. Хирургическое лечение – крайняя мера у мужчин, у которых менее инвазивные методы были неэффективными или противопоказаны.

6. Лечение должно быть индивидуализированным, его эффективность следует регулярно оценивать.

Литература

- Grover S.A., Lowensteyn I., Kaouache M. et al. The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: Importance of risk factors for diabetes and vascular disease. Arch Intern Med 2006; 166: 213-9.
- Brock G., Harper W.; for Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Erectile dysfunction. Can J Diabetes 2013; 37: S150-2.
- Hatzimouratidis K., Amar E., Eardley I. et al. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol 2010; 57: 804-14.
- Canadian Urological Guidelines Committee. Erectile dysfunction practice guidelines. Can J Urol 2002; 9: 1583-87.
- Costa P., Grandmottet G., Mai H.D. et al. Impact of a first treatment with phosphodiesterase inhibitors on men and partners' quality of sexual life: Results of a prospective study in primary care. J Sex Med 2013; 10: 1850-60.
- Montorsi F., Adaihan G., Becher E. et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J Sex Med 2010; 7: 3572-88.
- Porst H., Burnett A., Brock G. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. J Sex Med 2013; 10: 130-71.
- Brock G. Diagnosing erectile dysfunction could save your patient's life. Can Urol Assoc J 2014; 8: S151-2.
- Ramanathan R., Mulhall J., Rao S. et al. Predictive correlation between the International Index of Erectile Function (IIEF) and Sexual Health Inventory for Men (SHIM): Implications for calculating a derived SHIM for clinical use. J Sex Med 2007; 4: 1336-44.
- Ghanem H.M., Salonia A., Martin-Morales A. SOP: Physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. J Sex Med 2013; 10: 108-10.
- Jackson G., Nehra A., Miner M. et al. The assessment of vascular risk with erectile dysfunction: the role of the cardiologist and general physician. Int J Clin Pract 2013; 67: 1163-72.
- Meuleman E.J., Hatzichristou D., Rosen R.C. et al. Diagnostic tests for male erectile dysfunction revisited. Committee Consensus Report of the International Consultation in Sexual Medicine. J Sex Med 2010; 7: 2375-81.
- Morales A., Bella A.J., Chun S. et al. A practical guide to diagnosis, management and treatment of testosterone deficiency for Canadian physicians. Can Urol Assoc J 2010; 4: 269-75.
- Schmidt H.M., Munder T., Gerger H. et al. Combination of psychological intervention and phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction: A narrative review and meta-analysis. J Sex Med 2014; 11: 1376-91.
- Nocturnal penile erections. The role of RigiScan in the diagnosis of vascular erectile dysfunction. J Sex Med 2010; 9: 3219-26.
- Sikka S.C., Hellstrom W.J., Brock G. et al. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: Standard operating procedures for duplex ultrasound. J Sex Med 2013; 10: 120-9.
- Glina S., Ghanem H. SOP: corpus cavernosum assessment cavernosometry / cavernosometry. J Sex Med 2013; 10: 111-4.
- Giuliano F., Rowland D.L. Standard operating procedures for neurophysiologic assessment of male sexual dysfunction. J Sex Med 2013; 10: 1205-11.
- Smith W.B., McCaslin I.R., Gokce A. et al. PDE5 inhibitors: Considerations for preference and long-term adherence. Int J Clin Pract 2013; 67: 768-80.
- Alhathal N., Elshal A.M., Carrier S. Synergistic effect of testosterone and phosphodiesterase-5 inhibitors in hypogonadal men with erectile dysfunction: A systematic review. Can Urol Assoc J 2012; 6: 269-74.
- Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2009; 151: 650-61.
- Coombs P.G., Heck M., Guhring P. et al. A review of an intracavernosal injection therapy program. BJU Int 2012; 110: 1787-91.
- Hellstrom W.J., Montague D.K., Moncada I. et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. J Sex Med 2010; 7: 501-23.

Bella A.J., Lee J.C., Carrier S., Benard F., Brock G.B.
2015 CUA Practice guidelines
for erectile dysfunction.
Can Urol Assoc J 2015; 9 (1-2): 23-9.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



З М І С Т

УРОЛОГІЯ

Актуальные вопросы диагностики и лечения урогенитальных инфекций И.И. Горпинченко.....	8-9
Новости 31-го конгресса Европейской ассоциации урологов	13-16
Возможности применения мирамистина в урологии	17
Левифлоксацин в урології: огляд сучасних рекомендацій	19
Цефиксим в лечении инфекций мочевых путей	21
Оновлення 2015 року в лікуванні інфекцій сечових шляхів у дітей Д.Д. Іванов.....	22-23
Метафілактика мочекаменной болезни	24
Современные подходы к лечению инфекционных заболеваний в урологии А.А. Хрянин, Р.Э. Амдий, Т.С. Перепанова и др.	26-29
Ибупрофен по сравнению с фосфомицином при неосложненной инфекции мочевых путей у женщин: рандомизированное контролируемое исследование I. Gagyor, J. Bleidorn, M.M. Kochen и др.	34-35

ОНКОУРОЛОГІЯ

Алгоритм підготовки та проведення високотехнологічної дистанційної променевої терапії при лікуванні пацієнтів, хворих на рак передміхурової залози О.В. Сафронова.....	10-11
Развитие хирургических методов в онкоурологии: социальные последствия, отдаленные результаты Э.А. Стаховский.....	18

НЕФРОЛОГІЯ

У пациентов с хронической болезнью почек, не находящихся на диализе, препарат Мирцера®, назначаемый 1 раз в месяц, корректирует и поддерживает стабильными уровни гемоглобина: результаты исследования MICENAS II А. Мартинез-Кастелао, А. Касес, Э. Колл и др.	30-31
--	-------

ДИТЯЧА НЕФРОЛОГІЯ

Оцінка функціонального стану нирок і визначення предикторів прогресування у дітей з хронічним пієлонефритом О.В. Лавренчук.....	32-33
---	-------

АНДРОЛОГІЯ

Практическое руководство по эректильной дисфункции	3-5
Статеві розлади у чоловіків, хворих на цукровий діабет Є.В. Лучицький, В.Є. Лучицький.....	6-7
Андрология и сексуальная медицина: современные аспекты Н.И. Бойко.....	12
Мужское бесплодие	36-39
Физиология эрекции: исторический очерк научного понимания до 80-х годов XX века М.Ф. ван Дриел.....	40-41

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Mycoplasma genitalium: кому, когда и зачем О.В. Рыкова.....	42
---	----

Статеві розлади у чоловіків, хворих на цукровий діабет

Одним з найпоширеніших і тяжких ендокринних захворювань, яке супроводжується різноманітними ускладненнями, є цукровий діабет (ЦД). Кількість хворих на ЦД неухильно збільшується у всьому світі і на сьогодні становить в економічно розвинених країнах від 4 до 6% від загальної кількості населення зі збереженням тенденції до подальшого зростання. В Україні кількість лише зареєстрованих хворих, які перебувають під диспансерним наглядом ендокринолога, нині становить понад 1,2 млн осіб. Щорічно кількість вперше виявлених випадків ЦД зростає на 5-7%. Темпи росту цього захворювання серед населення планети мають характер епідемії. За підрахунками Міжнародної діабетичної федерації (IDF, 2015), при збереженні таких темпів росту до 2040 р. кількість хворих на ЦД у всьому світі буде становити більш ніж 600 млн, причому співвідношення чоловіки:жінки становитиме 1:1.

Статеві функції є одним з ключових елементів нормального способу життя чоловіка. Епідеміологічними дослідженнями доведено корелятивний зв'язок еректильної дисфункції (ЕД) з віком чоловіка та хронічними захворюваннями, серед яких провідне місце належить ЦД. ЕД є однією із найбільш частих загальних хронічних дисфункцій у чоловіків після 40 років. Зазначене захворювання спостерігається у мільйонів чоловіків у всьому світі. Поширеність ЕД, за даними Массачусетського (найбільш повного за обсягом) вивчення старіння чоловіків, яке охоплювало близько 3 тис. чоловіків віком 40-60 років, становить 52%. ЕД тісно пов'язана з віком. Річний ступінь поширеності ЕД зростає з кожною декадою віку і дорівнює 12,4; 29,8 і 46,4 випадка на 1 тис. чоловіків у віці 40-49, 50-59 і 60-69 років відповідно. У середньому ризик ЕД становить приблизно 26 випадків на 1 тис. чоловіків щорічно і підвищується з віком, за наявності ЦД, захворювань серця і артеріальної гіпертензії, операцій на сечостатевих органах, дії несприятливих чинників довкілля, із зниженням сексуальної освіченості та підвищенням психоемоційної напруги. Поширеність ЕД у хворих на ЦД 1 та 2 типу, за даними різних авторів і власних досліджень, становить від 35 до 79% і є найбільш частим ускладненням ЦД у чоловіків.

Результати наших досліджень поширеності ЕД у чоловіків, хворих на ЦД, в Україні й ролі клінічних параметрів діабету в її розвитку здебільшого збігаються з отриманими в інших країнах світу. Так, ЕД було діагностовано у 460 із 560 обстежених пацієнтів з ЦД, що становить 82,1% чоловіків. У осіб, які страждали тільки на ЦД, ЕД було виявлено у 78,9% випадків (у 337 пацієнтів із 427 обстежених), а у чоловіків, хворих на ЦД і артеріальну гіпертензію, — у 92,5% (у 123 пацієнтів із 133 обстежених). Аналіз частоти ЕД залежно від типу ЦД показав, що ЕД частіше спостерігалася у пацієнтів з ЦД 2 типу (89,6%), ніж у чоловіків з ЦД 1 типу (75,3%), причому різниця між ними була вірогідною. Середній показник еректильної функції, за шкалою Міжнародного індексу еректильної функції у хворих на ЦД, становив $15,4 \pm 0,2$ бала, а за наявності супутнього захворювання (ЦД + артеріальна гіпертензія) був вірогідно нижчим — $14,4 \pm 0,37$ бала ($p < 0,02$). Не виявлено суттєвої різниці між ступенем порушення еректильної функції у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу (1 тип — $15,2 \pm 0,26$ бала, 2 тип — $15,0 \pm 0,24$ бала). Серед чоловіків, хворих на ЦД 1 типу, найчисленніша група хворих з порушенням статевої функції мала вік 41-50 років, а у пацієнтів з ЦД 2 типу — понад 60 років. Отже, чинник віку в чоловіків, хворих на діабет, втрачає провідну роль у розвитку порушення статевої функції, стає вторинним, підпорядкованим клінічному перебігу хвороби. Порівняння частоти появи ЕД

залежно від тривалості ЦД переконливо засвідчило, що зі збільшенням тривалості хвороби неухильно зростає поширеність статевих порушень. Найчастіше ЕД зустрічалася у чоловіків, які хворіли на ЦД більше 10 років. В той же час при тривалості ЦД менше 1 року ЕД зустрічалася в 3 рази частіше у чоловіків з ЦД 2 типу, ніж у хворих на ЦД 1 типу. Таким чином, роль чинника віку є вагомшою для хворих на ЦД 2 типу.

У пацієнтів з ЦД порушення статевої функції розвивається в більш ранньому віці (зниження потенції відбувається в середньому на 10-15 років раніше, ніж у чоловіків без цього захворювання) і спостерігається частіше, ніж в загальній популяції чоловіків. Статеві розлади у чоловіків можуть з'являтися до манифестації симптомів ЦД і бути першим клінічним симптомом. Особливо це стосується ЦД 2 типу, враховуючи те, що інсуліннезалежний ЦД тривалий час протікає безсимптомно. У більш як 50% чоловіків порушення ерекції спостерігається через 10 років після початку ЦД разом із розвитком інших його ускладнень (ретінопатія, нефропатія, нейропатія тощо), однак може виникати і до їх формування. Істинна поширеність ЕД при ЦД вірогідно значно вища, ніж зареєстрована, оскільки багато хворих на ЦД чоловіків не бажають визнавати наявності у них порушень статевої функції і не звертаються за спеціалізованою допомогою до андролога, сексопатолога, уролога.

Частими проявами статевої слабкості у хворих на ЦД чоловіків є послаблення адекватних та спонтанних ерекцій, зникнення імпульсивності, зниження гостроти та інтенсивності статевого потягу; зменшення сексуальних фантазій, притуплення оргазму; синдром ретроградної еякуляції — за рахунок погіршення функції внутрішнього сфінктера сечового міхура сперма виходить не із статевого члена, а закидається в сечовий міхур, що частіше зустрічається у хворих на ЦД 2 типу. Крім того, сексуальні реакції стають більш слабкими, перерви в статевому житті більш тривалими, а досягнення адекватної ерекції потребує додаткової активної сексуальної стимуляції.

У чоловіків з ЦД характерними особливостями ЕД є поступово прогресуючий розвиток, зменшення частоти та здатності утримувати протягом статевого акту ерекцію при збереженому на початку захворювання лібідо (статевого потягу) з подальшим його пригніченням і формуванням байдужості до статевого життя. Погіршення якості статевого життя у хворих на ЦД призводить до порушення міжособистісних статевих стосунків, що збільшує рівень депресії та тривожності, психоневрологічної симптоматики, негативно позначається на якості життя і погіршує перебіг ЦД. Психогенні чинники впливають на розвиток сексуальних

розладів у чоловіків, хворих на ЦД. Ураження нервової системи є одним з частих ускладнень цього захворювання. Порушення центральної нервової системи при ЦД можуть спостерігатися як у межах діабетичної енцефалопатії, так і у вигляді ізольованих невротоподібних та психопатоподібних станів. Поява депресивних порушень у хворих на ЦД відмічається невдовзі після встановлення цього діагнозу. Погіршення стану здоров'я супроводжується посиленням вираженості депресивних розладів, що проявляється збільшенням рівня тривожності, відчуттям внутрішньої напруги, порушенням сну, астенизацією. Поширеність психоневрологічних розладів зростає зі збільшенням тривалості ЦД, а також є більш високою у хворих з уперше виявленим ЦД та у пацієнтів літнього віку. Поширеність депресивних станів у хворих на ЦД становить більш як 65%, тривалість депресії у чоловіків до 1 місяця — 35,4%. При ЦД легкого і середнього ступенів тяжкості спостерігаються неглибокі депресивні розлади тривалістю від кількох тижнів до 1-3 місяців, тоді як у хворих з тяжкою формою перебігу ЦД мають місце більш тривалі депресивні стани. Також більш тривалі депресивні стани притаманні хворим на ЦД з частими декомпенсаціями, схильністю до коматозних станів і лабільним перебігом хвороби. Серед психопатологічних феноменів найчастіше спостерігається тривога — у понад 80% хворих.

Гіперглікемія є суттєвим чинником збільшення рівня депресії, тривоги, зниження енергетичності, позитивності самовідчуттів, психологічного благополуччя, погіршення загального психічного стану. Порушення рівноваги процесів збудження та гальмування у центральній нервовій системі призводить до розвитку нав'язливих коїтофобій, невпевненості у власних сексуальних можливостях, страху гіпоглікемічної коми під час статевого акту, астеничних проявів.

Із збільшенням тривалості, тяжкості та при лабільному перебігу ЦД поширеність статевих порушень зростає. У чоловіків з ЦД 1 типу максимальна частота статевих розладів зсувається на значно молодший вік, а у чоловіків з ЦД 2 типу ЕД спостерігається у такому ж віці, як у здорових людей, але має значно вищу частоту.

Високий відсоток частоти порушень еректильної функції у чоловіків з ЦД в Україні дає підставу припустити, що більшість хворих живуть роками з незадовільним глікемічним контролем. Поєднання ЦД і артеріальної гіпертензії посилює ризик і призводить до ще більшого зростання частоти ЕД у цієї категорії хворих. Крім того, тривале вживання антигіпертензивних препаратів, діуретиків, нітрогліцерину також може призводити до погіршення еректильної функції.

Вивчення поширеності урогенітальної патології серед чоловіків, хворих на ЦД,



Є.В. Лучицький

виявило збільшення частоти запальних процесів статевих органів, серед яких провідне місце посідають баланопостит, хронічний простатит, хронічний пієлонефрит. Особливостями їх клінічного перебігу є довготривалий характер з частими загостреннями (тобто більш швидкий перехід у хронічну форму порівняно з загальною популяцією чоловіків), схильність до швидкої генералізації процесу. Баланопостит може бути першою ознакою порушення толерантності до глюкози і передвісником поліморфної клінічної картини ЦД. Після статевих актів у хворих в цей період захворювання частіше з'являється свербіння, почервоніння головки статевого члена, вона може вкриватись білим нальотом (поширено або плямами), що залежить від перепадів рівня глюкози в крові та стану імунітету і до певного часу не потребує спеціального лікування — процес може з'являтися або стихати самовільно. Стабільна нормалізація рівня глюкози в крові збільшує захисні сили організму, що не дає можливості сапрофітній мікрофлорі викликати запальний процес. Ретельне виконання правил індивідуальної гігієни у цей період полегшує або призводить до нормалізації стану пацієнта. Всім хворим на хронічний, атипичний перебіг баланопоститу слід проходити клініко-лабораторне обстеження для виявлення латентної форми ЦД. Надалі хвороба набуває більш виразних клінічних проявів і потребує спеціального лікування. Лабораторне дослідження урогенітальних виділень у чоловіків, хворих на ЦД, виявляє наявність змішаної мікрофлори (переважно грибово-бактеріальної). На тлі ослабленого імунітету процес може переходити в хронічну форму та поширюватись в верхні та нижні статеві та сечові шляхи з формуванням вторинних запальних вогнищ. Ультразвукове та доплерографічне обстеження виявляє у хворих на ЦД, в анамнезі у яких був хронічний запальний процес, ділянки рубцевих змін в статевих органах, які сприяють зменшенню функціональної активності статевої системи. Фіброзні зміни з відкладанням кальцинатів у чоловіків, хворих на ЦД, внаслідок запальних захворювань та розладів мікроциркуляції виявлені не тільки в передміхуровій залозі, але і в яєчках та кавернозних тілах, стінках судин статевих органів. Це є вагомим чинником пригнічення копулятивної та генеративної функції при захворюванні на ЦД. Дані наукових досліджень свідчать про більш часту захворюваність на хворобу Пейроні у пацієнтів з ЦД.

Хворобу Пейроні, при якій рубцеві з відкладанням кальцинатів зміни в статевому члені призводять до його викривлення під час ерекції, а при більш значних ділянках ураження ще й з'являються больові відчуття у статевому члені, у хворих на ЦД діагностують у 8 разів частіше, ніж у загальній популяції чоловіків.

Поширеним стражданням чоловіків, хворих на ЦД, є захворювання передміхурової залози (простатит та гіперплазія передміхурової залози), причому частіше спостерігається паренхіматозна форма цієї патології. На початку захворювання пацієнтів турбує збільшення частоти сечовиділення, зниження напору струменя при сечовиділенні, відчуття неповного сечовиділення з наступними позивами після сечовиділення, тягучі, ниючі болі у статевих органах та нижній частині живота з різноманітним поширенням. Це супроводжується пригніченням настрою, психоемоційними розладами, наростанням відчуття невпевненості у власних сексуальних можливостях. Тяжкість функціональних дизуричних, больових, сексологічних симптомів, а також зміни якості життя і значущість симптомів для пацієнта та подружньої пари залежить від ступеня захворювання та перебігу ЦД.

Наявність ЦД прискорює розвиток патологічних змін в статевих органах, особливо у чоловіків літнього та похилого віку. Знижена толерантність до вуглеводів, за даними різних авторів, спостерігається у 50-85% людей похилого віку. Пік захворюваності на ЦД відмічається у віці 50 років, і після того вона поступово знижується. У похилому віці захворювання на ЦД супроводжується прискореним розвитком діабетичної нейро- та ангіопатії, що є суттєвим чинником виникнення ускладнень ЦД. Встановлено, що порушення ритму та якості статевих життів в похилому віці може сприяти виникненню у чоловіків психосоматичних розладів, зокрема таких, як коліти, розлади перетравлювання їжі, стенокардія, зупинка дихання у сні. З віком прогресує зниження концентрації імуноглобулінів в крові, змінюється співвідношення субпопуляцій лейкоцитів, що підвищує ризик розвитку інфекційних захворювань та новоутворень. Клімактеричний період є перехідним етапом в житті людини. Фізіологічний клімакс – закономірний етап індивідуального розвитку людини. У більшості представників чоловічої статі вікова перебудова організму проходить малопомітно, плавно та збалансовано, а приблизно 20% чоловіків відчувають особливості змін організму, характерні для патологічного клімаксу. Патологічний клімакс супроводжується симптомами, які порушують фізіологічний хід старіння людини, призводять до розвитку хворобливого стану. У хворих на ЦД патологічний клімакс спостерігається частіше, його симптоми можуть з'явитися в більш ранньому віці та бути більш тяжкими, ніж в загальній популяції чоловіків.

Симптоми клімактеричних розладів поділяють на такі групи:

- психоемоційні порушення (підвищена втомлюваність, лабільність настрою із схильністю до депресії, підвищена дратливість, послаблення пам'яті та уваги, бідність емоцій, відчуття страху, порушення сну, зміни лібідо та зниження статевої активності);

- вегетосудинні прояви (вазомоторна нестабільність із схильністю до гіпертензії; тахікардія, кардіалгія, напади головного болю, підвищена пітливість, приливи жару, запаморочення, підвищена чутливість до атмосферних змін);

- зміни в сечостатевій системі (послаблення та порушення спонтанних та адекватних ерекцій, зниження фертильності еякуляту, підвищення частоти

та послаблення напору струменя при сечовиділенні за рахунок гіперплазії передміхурової залози);

- порушення обміну речовин (збільшення маси жирової тканини переважно у верхній частині тіла; зменшення маси та сили м'язів, зниження фізичної витривалості; затримка темпу росту волосся, атрофія шкіри, анемія, остеопороз).

Повний комплекс симптомів зустрічається не у всіх пацієнтів. У кожному випадку має місце індивідуальне поєднання, що формує різноманітність проявів захворювання.

У хворих на ЦД з віком частіше спостерігаються склеротичні ураження судин, порушення функції нирок та печінки. Простежено взаємозв'язок між віковим угасанням чоловічої статевої спроможності та атеросклерозом, ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією, гіперплазією передміхурової залози, остеопорозом, схильністю до ожиріння. З віком у чоловіків збільшується частота розвитку гінекомастії. Це пов'язано із змінами співвідношення статевих гормонів: естрогенів та андрогенів у плазмі крові, що може бути наслідком печінкової та ниркової недостатності, а також дії великої кількості ліків, які необхідні для підтримки загального стану здоров'я хворих. Встановлено, що більш як у 63% подружніх пар, в яких чоловік хворіє на ЦД, мають місце подружні дисгармонії. У жінок пацієнтів, які хворіють на ЦД, спостерігаються гіпоорганізм, анорганізм, сексуальне пригнічення, послаблення психологічної складової біологічного компонента статевої близькості, обумовлені невротичними реакціями на статево слабкість чоловіка.

Послаблення сексуально-поведінкової складової є результатом обмеження дій, націлених на статево збудження в початковому періоді статевого акту після прояву статевого розладу у чоловіка. В свою чергу, подружня дезадаптація негативно впливає на сексуальну дисфункцію чоловіка, поглиблює статево розлад, погіршує міжособистісні стосунки, призводить до підвищення психоемоційної напруги у хворих на ЦД, що погіршує якість їх життя та перебіг захворювання.

Для лікування відображених у загальних рисах основних патологічних станів статевої системи чоловіків, хворих на ЦД, існують різні фармакологічні засоби; фізіотерапевтичні, нетрадиційні та хірургічні методи; методи психотерапевтичної корекції дисгармонії сексуальної пари. Суттєвим моментом є те, що хворий на ЦД із статевим розладом, перебуваючи під наглядом ендокринолога, лікується насамперед від основного захворювання – ЦД, а необхідним для відновлення/покращення статевого життя є спеціалізована допомога андролога, уролога. Це буде сприяти покращенню психоемоційного стану хворого і перебігу ЦД. Своєчасне обстеження чоловіків, хворих на ЦД, у віці >50 років дозволить виявити статево розлад та визначити адекватну тактику лікування.

З віком у чоловіків, хворих на ЦД, уповільнюється біосинтез гормонів, зокрема статевого гормону – тестостерону. Наслідком різкого зменшення андрогенної насиченості організму чоловіків є послаблення статевої функції, зниження працездатності та підвищення втомлюваності, психоемоційна лабільність. В комплексному лікуванні «чоловічої осені» використовують замісну гормональну терапію, основу якої складає лікування препаратами, що містять чоловічі статево гормони і приводять до нормалізації біосинтезу андрогенів в організмі чоловіка.

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Редакційна колегія

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

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

М.І. Бойко, д. мед. н., професор, президент Української асоціації андрології і сексуальної медицини
Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

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

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

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

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

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

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

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

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР

Ігор Іванченко

Свідоцтво КВ № 21156-10956P від 16.12.2014 р.

ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ

Людмила Жданова

Передплатний індекс: 86683

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР

Тетяна Черкасова

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

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Олексій Терещенко

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР

Оксана Хотимченко

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР

Ірина Сандул

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

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ

Інна Мартиненко

ДИЗАЙНЕРИ

Ірина Лесько

Олена Дудко

Максим Маліков

Юлія Ромась

Наталія Дехтяр

Наталія Семенова

Юлія Башкірова

Інна Головка

Зоя Маймескул

Мирoslava Табачук

Ганна Дребот

Леся Іванченко

Івалін Крайчев

Сергій Бадеха

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ

ПРОВІДНИ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ

МЕНЕДЖЕРИ

АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА

ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР

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 ВАТ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», г. Київ-35, ул. Сурикова, 3/3.

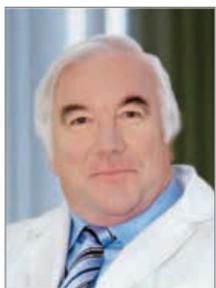
Підписано до друку 12.04.2016 р.

Замовлення № Наклад 12 000 прим.

Актуальные вопросы диагностики и лечения урогенитальных инфекций

По данным Всемирной организации здравоохранения, инфекции, обусловленные облигатными внутриклеточными уропатогенами – хламидиями, микоплазмами и уреоплазмами, – относятся к наиболее распространенным инфекциям, передающимся половым путем (ИППП). Особенности клинического течения (скудная симптоматика или ее полное отсутствие как у мужчин, так и у женщин) и трудности лабораторной диагностики приводят к тому, что инфицированные лица обращаются к специалистам несвоевременно и не получают необходимого лечения. Кроме того, во многих случаях терапия назначается без учета последних данных об антибиотикочувствительности патогенов, что снижает шансы на излечение и способствует селекции резистентных штаммов. Рассказать о современных подходах и тенденциях в диагностике и лечении распространенных урогенитальных инфекций мы попросили доктора медицинских наук, профессора Игоря Ивановича Горпинченко.

? Какие методы диагностики и контроля терапии урогенитального хламидиоза рекомендуются современными руководствами?



– Прежде всего, следует отметить, что в лабораторной диагностике инфекционных заболеваний сегодня используются три основные группы методов: бактериологические, серологические и молекулярно-биологические.

К биологическим методам относятся микроскопия биоматериала и культуральный метод. Серологические методы предполагают определение антител в плазме крови. Молекулярно-биологические методы направлены на определение нуклеиновых кислот (РНК и ДНК) возбудителей в биоматериале; к ним относится метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК): полимеразная цепная реакция (ПЦР) и реакция транскрипционной амплификации РНК (метод NASBA).

Хламидийная инфекция – это ИППП, возбудителем которой является *Chlamydia trachomatis*. Согласно рекомендациям Гильдии специалистов по инфекциям, передающимся половым путем (IUSTI, 2015), показаниями к обследованию на наличие хламидий являются: симптомы уретрита у мужчин; выделения из шейки матки или влагалища при наличии риска ИППП; острый эпидидимоорхит у мужчин в возрасте до 40 лет с риском ИППП; острая тазовая боль или воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ); проктит или проктоколит в соответствии с риском ИППП; гнойный конъюнктивит у новорожденного или взрослого; атипичная пневмония у новорожденного; обнаружение любой другой ИППП; наличие ИППП у полового партнера; прерывание беременности; любое внутриматочное вмешательство или манипуляция. При этом скрининговое исследование следует проводить лицам из группы риска (возраст <25 лет, новый сексуальный контакт в течение последнего года, наличие более 1 полового партнера на протяжении последнего года).

Единственными методами, рекомендованными для диагностики хламидийной инфекции, являются молекулярно-биологические исследования, а именно МАНК (ПЦР и метод NASBA). Именно они обладают самой высокой чувствительностью и специфичностью и фигурируют в качестве методов выбора в рекомендациях IUSTI (2015).

Бактериологические методы характеризуются низкими чувствительностью и специфичностью. Кроме того,

культуральный метод предполагает выращивание хламидий в культуре клеток (например, фибробластов, культуре МакКоя), что является дорогостоящей и трудоемкой методикой. Поэтому данные методы в рутинной клинической практике применять не рекомендуется, в том числе для диагностики бесплодия.

В настоящее время не известен промежуток времени, в течение которого сохраняются антихламидийные антитела в плазме крови. На этом основании, а также с учетом высокой вероятности ложноположительного результата (наличие антител в крови при отсутствии возбудителя в организме) применение серологических методов в диагностике хламидийной инфекции также не рекомендуется.

Согласно рекомендациям IUSTI 2015 материалом для лабораторных исследований является первая порция свободно выпущенной мочи для мужчин и влагалищное отделяемое или соскоб для женщин. В российских рекомендациях 2015 г. фигурируют и другие возможные материалы для лабораторных исследований: у женщин – соскоб из уретры и цервикального канала, первая порция свободно выпущенной мочи; у мужчин – отделяемое или соскоб из уретры, при наличии показаний – секрет предстательной железы; у детей и у женщин, не имевших в анамнезе половых контактов с пенетрацией, – отделяемое уретры, задней ямки преддверия влагалища, при осмотре с использованием детских гинекологических зеркал – отделяемое цервикального канала.

Очень интересным представляется исследование Е.В. Шипицыной и соавт., опубликованное в 2004 г. В нем изучались микробиологические аспекты и клиническое значение определения чувствительности хламидий к антибактериальным препаратам *in vitro* и соотношение показателей эффективности в клинической практике. Было показано отсутствие связи между эффективностью антихламидийной терапии и гетеротипической резистентностью хламидий. Девять человек из 25 принимали препарат, к которому хламидии, выделенные до лечения, были устойчивы *in vitro*. Ни у одного из этих пациентов хламидии в культуре клеток после лечения не выделялись. Напротив, в единственном случае выделения хламидий в культуре клеток после лечения клинический изолят, полученный до лечения, был чувствительным к препарату, который использовался для антихламидийной терапии. Таким образом, тестирование чувствительности хламидий к антибиотикам при выборе препарата для лечения хламидийной инфекции представляется нецелесообразным.

Требования к результатам лечения хламидийной инфекции включают эрадикацию *C. trachomatis* и клиническое

выздоровление. Установление излеченности осуществляется с помощью культурального метода (не ранее чем через 14 дней после окончания лечения) и метода амплификации ДНК возбудителя (не ранее чем через месяц после окончания лечения). При отрицательных результатах исследования пациенты не подлежат дальнейшему наблюдению. При отсутствии эффекта от лечения необходимо исключить реинфекцию и назначить препарат другой фармакологической группы.

? Каким пациентам показано обследование на *M. genitalium*?

– *Mycoplasma genitalium* – патогенный микроорганизм, способный вызывать уретрит у лиц обоих полов, цервицит и ВЗОМТ у женщин.

M. genitalium имеет самую маленькую величину генома (600 т.п.н.) из всех микоплазм и других самореплицирующихся микроорганизмов, что обуславливает значительные сложности в его изучении, связанные с трудностью культивирования (рост на питательных средах составляет от 1 до 5 мес). Высокая избирательность и требовательность *M. genitalium* в отношении питательных сред объясняется малым количеством генов, принимающих участие в ферментном распаде питательных веществ, необходимых для репликации микроорганизма.

Как и в случае хламидийной инфекции, единственными методами, рекомендованными для диагностики инфицирования *M. genitalium*, являются молекулярно-биологические исследования – МАНК: ПЦР и метод NASBA. Микроскопия биоматериала, культуральный и серологический методы по вышеуказанным причинам не являются рекомендованными для применения в рутинной клинической практике.

Показаниями к обследованию на *M. genitalium* являются (IUSTI, 2015): симптомы уретрита и мужчин; выделения из шейки матки или влагалища при наличии риска ИППП; посткоитальное или межменструальное кровотечение; острая тазовая боль или воспалительные заболевания органов малого таза; острый эпидидимоорхит у мужчин в возрасте до 50 лет; контакты с лицами, инфицированными *M. genitalium*; гомосексуальные контакты; любое внутриматочное вмешательство или манипуляция. Скрининговое обследование следует проводить лицам из группы риска (возраст <40 лет, наличие более 5 половых партнеров на протяжении жизни, ранее не обследованные пациенты).

Материалом для лабораторных исследований у мужчин и женщин является первая порция свободно выпущенной мочи. Также материалом могут служить: у женщин – соскоб из уретры и цервикального канала; у мужчин – отделяемое

или соскоб из уретры; у детей и у женщин, не имевших в анамнезе половых контактов с пенетрацией, – отделяемое уретры, задней ямки преддверия влагалища, при осмотре с использованием детских гинекологических зеркал – отделяемое цервикального канала.

Для получения достоверных результатов лабораторных исследований необходимо соблюдение ряда требований, к которым относятся:

- сроки получения клинического материала с учетом применения антибактериальных препаратов: для идентификации с помощью культурального метода и/или метода амплификации РНК (NASBA) – не ранее чем через 14 дней после окончания приема препаратов, на основании МАНК (ПЦР, ПЦР в режиме реального времени) – не ранее чем через месяц после окончания приема препаратов;
- получение клинического материала из уретры не ранее чем через 3 ч после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений – через 15–20 мин после мочеиспускания;
- получение клинического материала из цервикального канала и влагалища вне менструации;
- соблюдение условий доставки образцов в лабораторию.

? Как осуществляются диагностика и контроль терапии инфекций *M. hominis* и *U. urealyticum*?

– *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* – условно-патогенные микроорганизмы, проявление патогенных свойств которых происходит при определенных условиях. Уреаплазмы способны вызывать уретрит у мужчин (*U. urealyticum*) и цервицит, цистит, ВЗОМТ, а также осложнения течения беременности, послеродовые и послеабортные осложнения у женщин.

Показанием к обследованию на *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis* является наличие клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса в области урогенитального тракта и репродуктивной системы, дисбиотических нарушений вагинальной микрофлоры при отсутствии патогенных возбудителей.

При отсутствии клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса обследованию подлежат:

- доноры спермы;
- пациенты с диагнозом «бесплодие»;
- пациенты, имеющие в анамнезе невынашивание беременности и перинатальные потери.

В диагностике инфекций, обусловленных *M. hominis* и *U. urealyticum*, рекомендуется использовать молекулярно-биологические методы. В отличие от методов диагностики предыдущих инфекций в данном случае также возможно применение культурального метода. Однако следует отметить, что целесообразность культурального исследования с выделением и идентификацией *M. hominis* и *U. urealyticum* в настоящее время не доказана. Традиционная диагностика, основанная на культивировании микроорганизмов (уреоплазм, микоплазм) на чашках с агаровой средой и с последующей микроскопической идентификацией колоний, в широкой практике не рекомендуется.

Серологические методы в диагностике данных инфекций применять не рекомендуется из-за низких чувствительности и специфичности.

Критерием эффективности лечения является разрешение клинических и лабораторных признаков воспаления. При этом эрадикация *M. hominis* и/или *Ureaplasma spp.* не является требованием к результатам лечения.

Для контроля излеченности используются бактериоскопия мазка, культуральный метод и МАНК. Метод амплификации РНК допустимо применять через 2 нед, а метод амплификации ДНК – не ранее чем через 1 мес после окончания лечения. При отрицательных результатах обследования пациенты не подлежат дальнейшему наблюдению. При отсутствии эффекта от лечения необходимо дополнительное обследование на наличие других возбудителей инфекционного процесса, назначение антибактериального препарата другой фармакологической группы и увеличение длительности терапии до 14 дней.

Какие тенденции в антибиотикотерапии инфекций мочевых путей (ИМП) Вы могли бы отметить?

– В лечении ИМП можно выделить основной тренд – рост резистентности кишечной палочки к фторхинолонам. Кроме того, при назначении фторхинолонов следует иметь в виду, что они противопоказаны детям до 18 лет, беременным и женщинам в период лактации. Профиль побочных эффектов фторхинолонов включает такие тяжелые осложнения, как разрыв сухожилий и развитие жизнеугрожающих аритмий.

Рост резистентности к фторхинолонам является глобальной проблемой. В исследовании за 2014 г. было продемонстрировано, что в странах с умеренным потреблением фторхинолонов отмечался стабильный тренд резистентности к ним кишечной палочки. Но при этом в странах, в которых наблюдалось увеличение частоты применения фторхинолонов, отмечался неукоснительный рост резистентности к этим препаратам.

Важными являются результаты исследования ARES, проведенного в 2003–2006 гг. Было показано более неблагоприятное состояние резистентности *E. coli* к фторхинолонам в Восточной Европе по сравнению с Западной Европой. В частности, уровень резистентности к фторхинолонам составил почти 13%. Согласно существующему правилу применения антибиотиков в качестве эмпирической терапии нецелесообразно при резистентности возбудителей >10–20% штаммов микробной популяции.

Примерно такие же данные, как в исследовании ARES, получены в исследовании ДАРМИС, проведенном в 2010–2011 гг. в 26 центрах 18 городов России. В этом исследовании у пациентов с неосложненными ИМП зарегистрированы высокие показатели резистентности кишечной палочки, превышающие 10% порог, к фторхинолонам (ципрофлоксацину и левофлоксацину – 11%), аминопенициллинам (ампициллину – 38%, амоксициллину/клавуланату – 36%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (22%). При этом отмечен низкий уровень резистентности к цефалоспорино III поколения цефиксиму (5,5%).

Чувствительность кишечной палочки к фосфомицину *in vitro* достигает 98%, однако его клиническая эффективность составляет 70%, что является низким показателем. Кроме того, к фосфомицину резистентны 22% штаммов *E. coli*,

продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Фосфомицин, как и норфлоксацин и нитрофураны, не создает достаточных концентраций в паренхиме почек, поэтому не может применяться для лечения острого пиелонефрита. В последние годы отмечается рост резистентности к фосфомицину *E. coli*, в особенности среди БЛРС-продуцирующих штаммов.

В ноябре 2015 г. на сайте Центров по контролю за профилактикой заболеваний США (CDC) была опубликована важная статья, описывающая случаи резистентности кишечной палочки к фосфомицину. Отмечено, что появление фосфомицинрезистентных штаммов имеет большое клиническое значение в США и других странах, так как перед

назначением фосфомицина не проводится рутинное бактериологическое исследование, предполагающее определение чувствительности *E. coli*.

Согласно результатам исследования ДАРМИС у взрослых пациентов с неосложненными ИМП частота БЛРС-продуцирующих штаммов кишечной палочки составляет 2%. В то же время у больных с осложненными ИМП частота таких штаммов достигает 14%. Соответственно, исходя из данных исследования ДАРМИС, можно говорить о том, что у этих пациентов целесообразно применение цефалоспоринов III поколения, в том числе цефиксима. В нашей практике мы используем оригинальный цефиксим – препарат Супракс Солютаб.

Актуальность в лечении инфекций, передающихся половым путем (в том числе хламидиоза, уреаплазмоза, уrogenитального микоплазмоза), сохраняет представитель группы макролидов джозамицин, представленный препаратами Вильпрафен и Вильпрафен Солютаб. Лекарственная форма Солютаб обеспечивает стабильное всасывание действующего вещества и универсальность приема (таблетку можно глотать целиком, разделять на части и измельчать, быстро диспергировать в воде и принимать в виде суспензии), способствует соблюдению пациентами врачебных рекомендаций, а значит, повышает эффективность и безопасность лечения.

Подготовил Александр Грек



Инъекционная эффективность в таблетках¹

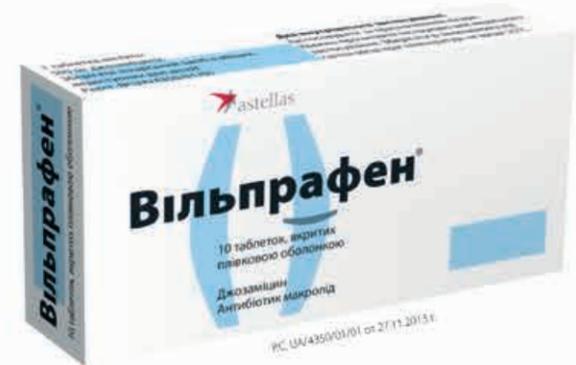
при инфекциях
половой системы²



astellas

Вильпрафен®
джозамицин

**Вильпрафен® – макролид,
активный в отношении
96–98% штаммов «атипичных»
возбудителей ИППП⁴⁻⁶**



1. С.В. Яковлев, Е.В. Догань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014г., стр. 4-6.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен РС. РС. UA/4350/01/01 от 27.11.2013г.

3. По данным Аудита врачебных назначений RxTest за период с января 2012г. по декабрь 2014 г. в назначении пероральных форм антибактериальных средств системного применения J01 лидерует компания Astellas, как в абсолютном числе назначений так и в долевом. ООО «Центр медико-фармацевтической информации и мониторинга».

4. Krause R., et al. Clinical Microbiology and Infection. Accepted for publication (doi: 10.1111/1469-0691.12009.03155.x).

5. Messano GA et al. Ig Sanita Pubbl. 2011; Nov-Dec; 67 (6): 697–706.

6. Юрьев С.Ю. и соавт., Гинекология 2009; 11(4): 20–3.

Инструкция (информация для специалистов) для медицинского застосування препарату Вильпрафен® (Vilprafen®)

Склад: 1 таблетка містить джозамицину 500 мг. **Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання:** Інфекційні захворювання, спричинені чутливими до джозамицину мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів, стоматологічні інфекції, інфекції шкірного покриву та м'яких тканин, інфекції сечостатевої системи. Вильпрафен® також рекомендований для застосування пацієнтам з алергічними реакціями на пеніцилін. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до антибіотиків групи макролідів, а також до компонентів препарату; вкриті порушення функції печінки і нирок; вживання інших антибіотиків. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза **для дорослих** становить 1–2 г (2–4 таблетки) за 2–3 прийоми. У тяжких випадках дозу можна збільшити до 3 г і більше. Рекомендована доза **для дітей віком від 5 років** становить 50 мг/кг маси тіла на день, розділена на кілька прийомів. Для досягнення чіткого дозування застосовують інші лікарські форми препарату. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини. Препарат застосовують між прийомами їжі. Залежної тривалість лікування визначає лікар. Відповідно до рекомендацій ВОЗ щодо застосування антибіотиків, тривалість лікування стрептококових інфекцій становить не менше 10 днів. **Побічні реакції:** З боку шлунково-кишкового тракту: дискомфорт у шлунку, нудота, дискомфорт у животі, блювота, діарея, стоматит, запор, втрата апетиту, псевдомембранозний коліт. З боку ринової системи: ангіоневротичний набряк. Рідко та анафілактичні реакції. З боку шкіри та підшкірної тканини: кропив'янка, бульозний дерматит, нудиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроз, пурпура, набряк обличчя. З боку гепатобілярної системи: порушення функції печінки, яке зазвичай виявляється, але не обмежується, холестазиєю; реакції з помірним ушкодженням печінки; жовтяниця.

ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. Миколи Пимоненка, 13, корп. 7В, офіс 7В/41
Тел. +38 044 490-68-25

Інформація для спеціалістів здравоохранення, розповсюджувана на спеціалізованих заходах

ІМЕЮТЬСЯ ПРОТИВОПОКАЗАННЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕННЯМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ІНСТРУКЦІЄЮ ПО МЕДИЦИНСЬКОМУ ПРИМЕНЕННЮ

О.В. Сафронова, КЛ «Феофанія» ДУС, Всеукраїнський центр радіохірургії (із застосуванням ПЕТ-технологій),
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Алгоритм підготовки та проведення високотехнологічної дистанційної променевої терапії при лікуванні пацієнтів, хворих на рак передміхурової залози



О.В. Сафронова

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кожен шостий чоловік у світі хворіє на рак передміхурової залози (РПЗ) (код за МКХ-10 С.61). Це майже 500 млн чоловіків у всьому світі. У Сполучених Штатах Америки та в країнах Європейського Союзу ця нозологія посідає перше місце серед онкологічних захворювань населення чоловічої статі.

За даними бюлетеня Національного канцер-реєстру, РПЗ у структурі онкологічних захворювань населення чоловічої статі в Україні посідає третє місце. Слід зазначити, що за останні 5 років сформувалася негативна тенденція до зростання рівня захворюваності в середньому на 1,9% на рік, спостерігається збільшення кількості хворих із поширеними стадіями та зниження середнього віку хворих.

Для діагностування РПЗ використовують такі процедури, клініко-лабораторні та інструментальні методи досліджень: визначення простатспецифічного антигена (ПСА) в сироватці крові, пальцеве ректальне обстеження, трансректальну мультифокальну біопсію під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) та магнітно-резонансну томографію органів малого таза (МРТ) з контрастним підсиленням. Найсучаснішим методом діагностики є позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) з ^{18}F -холіном та ^{11}C -холіном. Ці радіофармацевтичні препарати відрізняються високою специфічністю, точністю та чутливістю, що дає можливість оцінити активність пухлини в передміхуровій залозі та ступінь поширеності пухлинного процесу в усьому організмі.

Становлення та розвиток методів лікування РПЗ розпочалися 7 квітня 1904 року в Балтиморі, коли хірург Н.Н. Young вперше виконав оперативне видалення передміхурової залози – радикальну простатектомію. Поступово хірургічні техніки вдосконалювалися і на цей час дійшли до виконання робот-асистованої простатектомії.

У 1941 році стався прорив у лікуванні РПЗ, коли С. Haggins і С.В. Hodges засвідчили основи антиандрогенної терапії та естрогенотерапії для лікування метастатичного раку простати, за що отримали Нобелівську премію з медицини (1966 р.). Таким чином, був закладений фундамент для розвитку фармакологічного методу лікування РПЗ – проведення медикаментозної кастрації.

Сьогодні існують такі первинні тактики лікування РПЗ:

- обережне очікування;
- активне спостереження;
- оперативне втручання (радикальна простатектомія (відкрита, лапароскопічна або лапароскопічна за допомогою роботизованих пристроїв);
- гормональне лікування;
- фокусований ультразвук високої інтенсивності (HIFU-терапія);
- кріотерапія (кріоабляція);
- променева терапія (дистанційна променева терапія – ДПТ, внутрішньотканинна брахітерапія (низько- та високодозова), поєднано-променевий метод).

Водночас дуже швидко розвивається галузь променевої терапії стосовно лікування РПЗ.

Перше повідомлення про використання радіотерапії в лікуванні РПЗ було зроблено в 1913 році на урологічній секції Міжнародного медичного конгресу в Лондоні вченими О. Pasteau і J. Degrais. Мова йшла про контактне опромінення пухлини передміхурової залози капсулами радію, які встановлювалися в уретрі. Цікаво, що одним

із перших вчених, який вдосконалив внутрішньотканинний метод опромінення інтерстиціальними голками з радієм у 1915 році, був саме хірург Н.Н. Young.

Дистанційну променево терапію почали використовувати з 50-х рр. XX ст. Згідно з консенсусом, прийнятим Національним інститутом раку США (NCI) в 1988 році, висунуто припущення про те, що ДПТ забезпечує виживаність, співставну з такою після радикальної простатектомії, крім того, якість життя після ДПТ щонайменше не гірша, ніж після радикальної простатектомії.

Однак слід зазначити, що злоякісні пухлини передміхурової залози характеризуються високою променевою резистентністю, це вимагає підведення достатньо великої сумарної осередкової дози (СОД) для досягнення адекватного лікувального ефекту. У сучасній онкології лікувальні заходи спрямовані не тільки на досягнення протиухлинного ефекту, а й на максимальне забезпечення адекватної якості життя пацієнта після проведеного лікування. На спільній конференції NCI та Американського товариства клінічної онкології (ASCO) у 1990 році було зазначено, що якість життя є другим за значущістю (після виживаності) критерієм результатів оцінювання протиухлинної терапії.

При опромінюванні на гамма-терапевтичних кобальтових апаратах (джерелом ^{60}Co енергією 1,25 MeV) із застосуванням 2D-планування у зв'язку із забезпеченням адекватної лікувальної дози здорові оточуючі тканини отримують істотне дозове навантаження, що призводить до виникнення гострої місцевої токсичності II-III ступенів, яка є причиною вимушеної перерви у лікуванні (в середньому на 18 днів), що ускладнює ефект променевої терапії. До того ж гостра місцева токсичність завдає шкоди на морфологічному рівні, тому після проведення променевого лікування спостерігається великий відсоток виникнення хронічних циститів (коди за МКХ-10 N30.4) та ректитів (коди за МКХ-10 K52.0 та K62.7), що погіршує якість життя пацієнтів. Багато-разовими дослідженнями Міжнародної комісії з радіологічного захисту (ICRP) та Міжнародною комісією з радіологічних одиниць і вимірів (ICRU) було доведено, що продовження терміну опромінення в днях, перерва в лікуванні та прояви місцевої токсичності II-III ступеня значно знижують ефективність терапії, зменшують відсоток загальної та безрецидивної виживаності та збільшують частоту рецидивів.

Гостре питання щодо покращення показників якості життя пацієнтів вимагало розвитку технологій із використанням нових методик опромінення, які могли б удосконалити підведення лікувальної дози, створити максимальну конформність опромінення та забезпечити зниження дозового навантаження на здорові оточуючі структури.

Технічне вдосконалення радіотерапевтичного обладнання з появою лінійних

прискорювачів, розвиток високотехнологічної ДПТ, використання топографічної підготовки за допомогою інтегрованих комп'ютерних засобів візуалізації, застосування спеціальних фіксуючих пристроїв, тривимірної планування, індивідуального формування дозового поля та можливість високоточного підведення дози створюють поле опромінення, яке максимально наближене до форми пухлини, що мінімізує опромінення оточуючих пухлину здорових тканин.

До високотехнологічної ДПТ належать:

- 3D-конформна променево терапія (3D-conformal radiotherapy, 3D-КПТ) – таке опромінення, коли форма об'єму опромінення максимально наближена до форми пухлини, що мінімізує опромінення оточуючих пухлину здорових тканин;

- променево терапія з модульованою інтенсивністю дози (intensity modulated radiotherapy, IMRT) – методика, за якої використовується складна конфігурація потужності та спрямування пучків, які точно відповідають формі пухлинного осередку, що передбачає опромінення пухлини з оптимальною потужністю дози за рахунок великої кількості полів опромінення з різною інтенсивністю дози, що дозволяє істотно зменшити дозове навантаження на критичні органи;

- об'ємно-модульоване опромінення (volumetric arc therapy, RapydArc чи VMAT) – променево терапія з можливістю одночасної зміни форми, інтенсивності пучка, а також кутової швидкості обертання лінійного прискорювача. Основними перевагами технології є точність і варіантність підведення дози, а також значне прискорення лікування порівняно зі стандартною реалізацією опромінення з модуляцією інтенсивності дози;

- променево терапія під контролем зображення (image-guided radiation therapy, IGRT) – верифікація положення пацієнта за допомогою портальної системної для виконання рентгенівських кіловольтних чи мегавольтних знімків у двох взаємно перпендикулярних проекціях (прямій і боковій) чи комп'ютерної томографії конусним пучком (СВСТ), що здійснюється за допомогою рентгенівської трубки та детектора, вмонтованих в апарат.

У країнах Європейського Союзу, США, Японії набуває поширеності адронна променево терапія. Для неї застосовують протони, важкі іони (наприклад, вуглецю), нейтрони. Пучки протонів та іонів вуглецю слабо розсіюються в тканинах і мають чітко визначений пробіг, а їхні лінійні передачі енергії сягають максимуму на певній глибині, утворюючи пік Бреग्га. Завдяки цьому доза в пухлині може перевищувати дозу на поверхні в кілька разів навіть при опроміненні з одного напрямку, при цьому доза за піком Бреग्га різко знижується. Використання цих властивостей дозволяє в 2-3 рази зменшити променево навантаження на оточуючі пухлину нормальні тканини.

В Україні на цей час при лікуванні пацієнтів, хворих на РПЗ, за радикальною програмою методом ДПТ широко застосовують 3D-КПТ. Однак через особливості планування, відсутність можливостей встановлювати ліміти доз на оточуючі здорові органи значне дозове навантаження покриває сечовий міхур, пряму кишку та голівки стегнових кісток. Тому, незважаючи на відносну конформність поля опромінення, досягнення тумороцидного ефекту ускладнюється лімітами значень толерантних доз для «критичних» органів малого таза.

Золотим стандартом у лікуванні РПЗ, оптимальним методом ДПТ є застосування методики IMRT.

Після променевої терапії за радикальною програмою при застосуванні 3D-КПТ 5-річна виживаність у хворих на локалізовані форми раку становить 75-80%, 10-річна сягає 55-70%. За деякими даними (К.М. Langen, 2008; В. Chauvet, 2012), при використанні методики IMRT 5-річна виживаність у хворих з локалізованими формами раку становить 85-95%, 7-річна сягає 80-90%. За іншими даними (X. Giannakopoulos, 2008; X. Pei, J.F. Chou, 2011), при застосуванні IMRT 5-річна виживаність у хворих з локалізованими формами раку становить 80-90%, 10-річна – 70-80%.

Аналіз результатів конформного опромінення та методики IMRT (L. Blank, 2008) показав, що збільшення СОД на пухлину на 10-15% дозволило зменшити ризик виникнення локальних рецидивів на 20-30% без збільшення частоти місцевих променевих уражень. У рандомізованих випробуваннях вивчали вплив на РПЗ підвищення дози при конформній променевій терапії (Peeters et al., 2006; Dearnaley et al., 2007; Dearnaley et al., 2005; Pollack et al., 2002), однак у роботі Pollack і співавт. використовували тільки збільшення дози конформної променевої терапії. Віддалені результати вказують на покращення показників виживаності без біохімічних ускладнень у групах з вищою дозою опромінення, але спостерігається підвищення токсичності з боку прямої кишки.

Таким чином, у пацієнтів, які отримували IMRT, імовірність виникнення біохімічного рецидиву щороку була на 5% менша порівняно з хворими, які отримували 3D-КПТ.

Однак реалізація променевої терапії з модуляцією інтенсивності дози – це складний високотехнологічний процес, що потребує залучення великої кількості спеціально навченого медичного та інженерного персоналу.

Приклад алгоритму підготовки та проведення високотехнологічної ДПТ з модуляцією інтенсивності при радикальному лікуванні пацієнтів, хворих на РПЗ, можна представити на досвіді відділення променевої терапії Всеукраїнського центру радіохірургії (із застосуванням ПЕТ-технологій) КЛ «Феофанія» ДУС.

Для підготовки та проведення високотехнологічної ДПТ щодо всіх пацієнтів, хворих на РПЗ, застосовується однаковий алгоритм лікувального процесу: ретельне обстеження, передпроменево топографічна підготовка, контуринг патологічного

вогнища й основних структур малого таза, індивідуальне планування та лікування.

Перед плануванням лікування проводиться ретельне обстеження для визначення ступеня поширеності пухлинного процесу:

- аналіз медичної документації (оцінка представленої медичної документації, анкетування пацієнтів із використанням анкети IPSS (міжнародна система сумарної оцінки захворювань передміхурової залози) та FACT-P (функціональна оцінка результатів лікування РПЗ);

- лабораторні методи дослідження (загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові: печінкові проби, ниркові проби, коагулограма, загальний аналіз сечі, аналіз рівня ПСА в сироватці крові);

- інструментальні методи дослідження (МРТ органів малого таза з контрастним підсиленням, комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної порожнини, УЗД черевної порожнини з доплерографічним дослідженням печінки та заочеревинного простору чи КТ черевної порожнини, остеосцинтиграфія, електрокардіографія).

Обов'язковим етапом було запровадження мультидисциплінарного підходу: обговорення з лікарем-урологом програми комплексного лікування кожного пацієнта (призначення варіанта гормонального лікування).

Передпроменева підготовка пацієнтів проводиться на комп'ютерному томографі Siemens Biograph 64 на плоскій деці з використанням фіксуєчих засобів (імобілізуєчий матрац, підставка під коліна та фіксатор стоп) при збереженні положення лікувальної укладки. Щоб повторювати однакове наповнення сечового міхура, за 30 хв до розмітки пацієнтам рекомендували випивати 300 мл рідини. Топограма виконувалася з реконструкцією кроку 2 мм від L3 до середини стегнових кісток. Для подальшого розрахунку плану віртуальний центр пухлини визначався рентгенконтрастними мітками на рівні верхньої межі крил здухвинних кісток.

Контуринг (оконтурювання) проводиться за допомогою сучасної плануючої системи Eclipse із використанням методики суміщення зображень (fusion) КТ, отриманих при проведенні типометрії, з МРТ. КТ дає можливість оцінити анатомічні структури зони сканування та межі пухлинного осередку. МРТ створює можливість чіткого розмежування пухлинного вогнища й оцінки місцевого поширення процесу. Поєднання цих методів візуалізації дає змогу точно оконтурити пухлинне вогнище. Запланований об'єм опромінення охоплює передміхурову залозу, сід'яні міхурці та лімфатичні вузли малого таза (загальні здухвинні, зовнішні здухвинні, внутрішні здухвинні, пресакральні та обтураторні). Здорові оточуючі структури (критичні органи) включають сечовий міхур, пряму кишку, кишечник, голівки стегнових кісток і спинний мозок. Відступ від клінічного об'єму опромінення (CTV) до запланованого об'єму опромінення (PTV) становить по 0,7 см з усіх боків.

Результат перевіряє та затверджує в плануючій системі лікар-радіолог (лікар-рентгенолог). Далі лікар із променевої терапії заповнює направлення на дозиметричне планування, де визначає значення разових і сумарних осередкових доз, дозові ліміти на критичні органи.

Залежно від розміру (об'єму) передміхурової залози (наявності супутньої аденоми) планування лікування проводиться за двома методиками:

1) за великих розмірів, коли передміхурова залоза вдається в просвіт сечового міхура більш ніж на 0,7 см та її об'єм перевищує 70 см³, разова осередкова доза (РОД) становить по 2,0 Гр та досягає СОД на передміхурову залозу 76,0 Гр та на лімфатичні вузли малого таза залежно від стану (ураження) лімфатичних вузлів – 46,0-50,0 Гр;

2) за невеликих розмірів, коли передміхурова залоза вдається в просвіт сечового міхура менш ніж на 0,7 см та її об'єм не перевищує 70 см³, лікування проводиться з використанням середнього режиму

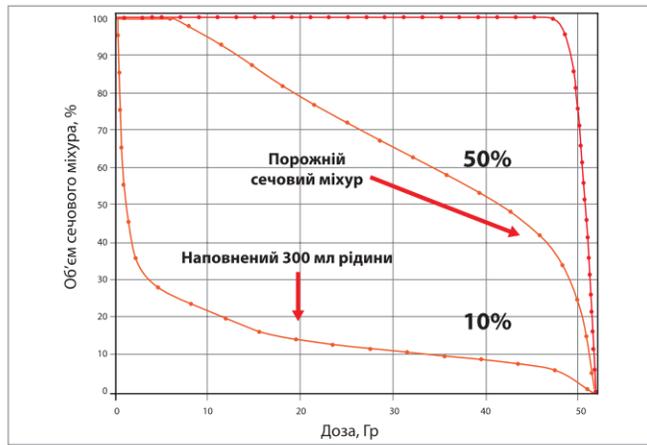


Рис. 1. Важливість адекватного наповнення сечового міхура за даними оцінки гістограми «доза-об'єм» (DVH)

фракціонування за методикою інтегрованого бусту з РОД на передміхурову залозу 2,5 Гр до досягнення СОД 67,5 Гр, що ізо-ефективно 76,0 Гр стандартного фракціонування. Одночасно проводиться опромінення лімфатичних вузлів малого таза РОД 1,75-1,85 Гр залежно від стану лімфатичних вузлів, СОД за 27 фракцій досягає відповідно 46,0-50,0 Гр стандартного фракціонування.

Для розрахунку еквівалентних доз використовується лінійно-квадратична модель. Співвідношення α/β для пухлин передміхурової залози вважається рівним 3 незалежно від ступеня злоякісності пухлинного процесу.

Наступний етап лікувального процесу – створення плану опромінення. Інженер-радіофізик (медичний фізик) у комп'ютерній системі дозиметричного планування (КСДП) розраховує план опромінення. Процедура планування складається з підбору енергії пучків опромінення, кількості та розташування полів, створення оптимальної форми кожного поля за допомогою багатопелюсткового коліматора (multileaf collimator – MLC) та клиноподібних фільтрів, підбору ваги кожного поля. При застосуванні методики IMRT використовується інверсне планування. Алгоритм оптимізації КСДП дозволяє змінювати параметри пучка опромінення залежно від клінічних вимог, підібрати оптимальну кількість і розташування полів опромінення, оптимізувати радіаційний вихід і вагу полів, виставляти в режимі реального часу пріоритети на структури та жорсткі ліміти доз на критичні органи та запланований об'єм опромінення. Усі ці допоміжні функції дають можливість отримувати значні дозові градієнти (перепади доз), при цьому не знижуючи дозове навантаження на запланований об'єм опромінення.

Якість і відповідність вимогам плану опромінення оцінюється за гістограмою «доза-об'єм» (dose-volume histogram – DVH), що являє собою графік розподілу дози в об'ємі опромінення. Для ідеального розподілу дози відносно запланованого об'єму опромінення кумулятивна гістограма «доза-об'єм» має форму прямокутника. За допомогою гістограм оцінюють такі характеристики дозових розподілів: стандартні відхилення дози на пухлину, мінімальні та максимальні дози, середні дози, медіанні дози на критичні органи. Оптимальним вважається план із мінімальними дозами на критичні органи при повній запланованого об'єму опромінення 95-105% ізодозою.

Згідно з доповіддю ICRU62 (доповнення до рекомендацій ICRU50) «Призначення, реєстрація та звітність терапевтичних процедур з пучками фотонів» променево навантаження на критичні органи має відповідати таким умовам: дозу опромінення 60,0 Гр може отримати не більше ніж 50% об'єму прямої кишки, дозу 65,0 Гр має отримати менше 20% об'єму сечового міхура. Максимальна доза на частину сечового міхура не повинна перевищувати 78,0 Гр. Важливість адекватного наповнення сечового міхура подано на рисунку 1. Максимальна доза в будь-якій точці спинного

мозку має бути меншою за 50,0 Гр. Допустиме дозове навантаження на голівки стегнових кісток: доза 50,0 Гр не повинна перевищувати 50% об'єму (рис. 2).

Середня кількість полів при використанні методики IMRT – 8±2 великих поля, що поділяються на два підполя. Тобто при лікуванні застосовується 16±2 поля при опроміненні передміхурової залози та лімфатичних вузлів малого таза. Як правило, при використанні методики IMRT застосовуються кути гантрі лінійного прискорювача 0°, 40°, 80°, 120°, 160°, 200°, 240°, 280° та 320°.

При використанні методики IMRT з класичним режимом фракціонування (РОД 2,0 Гр) середнє променево навантаження на сечовий міхур дорівнює 38,4±4,95 Гр (p<0,05), на пряму кишку – 37,4±5,75 Гр (p<0,05), що значно нижче, ніж толерантна доза. При застосуванні методики IMRT із середнім режимом фракціонування (РОД 2,5 Гр) променево навантаження на сечовий міхур дорівнює в середньому 39,6±3,95 Гр (p<0,05), на пряму кишку, відповідно, 38,2±4,84 Гр (p<0,05), що також значно нижче за толерантну дозу.

Перед початком лікування при використанні методики IMRT на лінійному прискорювачі обов'язково є верифікація плану опромінення. З цією метою за допомогою КСДП створюється верифікаційний план опромінення. Існує кілька методів перевірки плану: портальна дозиметрія, перевірка з використанням 2D-матриці детекторів і перевірка абсолютної дози. При портальній дозиметрії та для 2D-матриці детекторів порівнюється радіаційний вихід (fluence) полів, розрахованих у КСДП, та отриманий на матриці з критерієм за індексом ≤1. При перевірці абсолютної дози допустимі значення відхилення мають бути у межах ±3%.

Такий складний алгоритм підготовки та перевірки плану опромінення пацієнта потребує часових затрат і високої кваліфікації персоналу. Тому для складання IMRT-плану потрібно декілька днів.

Безпосереднє лікування проводиться на лінійних прискорювачах фірми Varian (Clinac iX та Novalis Tx) з використанням IGRT (променевої терапії під контролем зображення). Ритм опромінення – 5 разів на тиждень. Збереження положення пацієнта при лікуванні забезпечується за допомогою фіксуєчих засобів (підставка під коліна та фіксатори стоп) та адекватного наповнення порожнинних органів малого таза (за 30 хв до лікування 300 мл рідини та зранку випорожнення прямої кишки). Перед проведенням сеансу опромінення кожному пацієнту для оцінки точності укладки проводиться СВСТ для перевірки положення передміхурової залози. На підставі даних СВСТ зміщення пацієнта проводиться за положенням м'яких тканин залежно від наповнення сечового міхура та прямої кишки. При дотриманні зазначеного режиму (наповнення порожнинних органів малого таза) зміщення становлять у середньому 5 мм. Усім пацієнтам призначається щоденна терапія супроводу у вигляді пробіотиків, уросептиків та свічок у пряму кишку на ніч щоденно. Протягом лікування

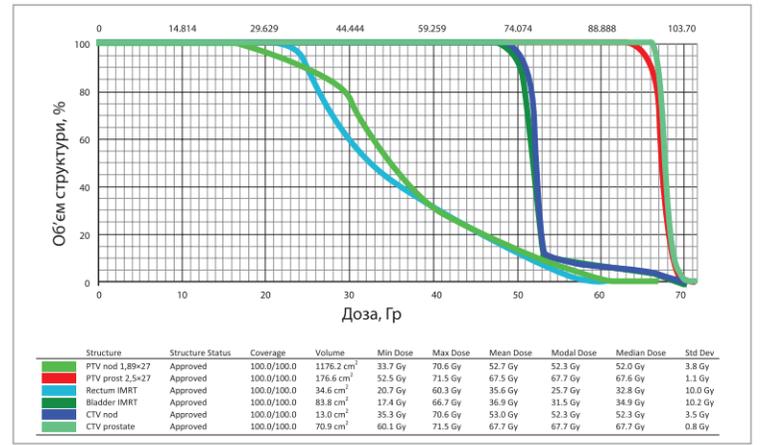


Рис. 2. Оцінка дозового навантаження на запланований об'єм опромінення та оточуючі здорові органи за даними гістограми «доза-об'єм» (DVH) при використанні середнього режиму фракціонування

(на кожній 7-й, 14-й та останній фракціях) проводяться загальноклінічні дослідження – загальний аналіз крові та сечі, заповнення анкет – модифікованої IPSS (міжнародна система сумарної оцінки захворювань передміхурової залози) та FACT-P (функціональна оцінка результатів лікування РПЗ). Проведення сеансу IMRT з верифікацією положення пацієнта під контролем зображення становить 20-30 хв.

Токсичні прояви консервативного лікування оцінюються за класифікацією Радіотерапевтичної онкологічної групи разом з Європейською організацією з вивчення та лікування раку (RTOG/EORTC, 1995).

Гостра променево токсичність у вигляді променевого циститу I ступеня токсичності спостерігається приблизно у 80-85% пацієнтів, променево ректиту I ступеня токсичності – у 80-83%. Слід зазначити, що проявів гострої місцевої токсичності 2-3 ступеня зареєстровано не було. Це дало можливість проводити лікування без вимушеної перерви та уникнути виникнення проявів хронічної місцевої токсичності. Явища гострої токсичності I ступеня зникали через 3-4 тижні після закінчення терапії.

Після закінчення лікування кожні 3 міс протягом першого року проводиться динамічний контроль – визначення рівня ПСА в сироватці крові, МРТ органів малого таза з контрастним підсиленням, загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові, сечі та калу), кожні півроку – остеосцинтиграфія, УЗД черевної порожнини з доплерографічним дослідженням печінки чи КТ черевної порожнини, раз на рік – оглядова рентгенографія органів грудної порожнини в прямій чи боковій проекції або КТ грудної порожнини.

Також при динамічному спостереженні після проведеного лікування пацієнт заповнює анкети: модифіковану IPSS і FACT-P.

На підставі проведеного аналізу та узагальнення результатів нашого й закордонного досвіду можна зробити такий висновок: практичне впровадження такої моделі дозволить підвищити якість променево лікування пацієнтів, хворих на РПЗ, за рахунок розроблення чіткого, послідовного алгоритму підготовки та проведення лікування. Застосування високотехнологічної дистанційної променевої терапії створює можливість підведення більшої сумарної осередкової дози на патологічне вогнище, що підвищує ефективність лікування радіорезистентних пухлин. Впровадження методики IMRT і проведення сеансів опромінення під контролем зображення у пацієнтів, хворих на РПЗ, достовірно знижує відсоток виникнення проявів гострої та хронічної місцевої токсичності за рахунок зниження дози навантаження на оточуючі здорові органи та тканини.

На основі цього алгоритму реалізації високотехнологічної ДПТ за радикальною програмою у хворих на РПЗ у Всеукраїнському центрі радіохірургії (із застосуванням ПЕТ-технологій) КЛ «Феофанія» ДУС був розроблений, затверджений і впроваджений Локальний протокол променево лікування пацієнтів, хворих на рак передміхурової залози (2014 р.).



Н.І. Бойко

Андрология и сексуальная медицина: современные аспекты

Об актуальных проблемах здоровья мужчины рассказывает врач сексопатолог-андролог, президент Украинской ассоциации андрологии и сексуальной медицины, доктор медицинских наук, профессор Николай Иванович Бойко.

? – **Какие факторы риска мужского бесплодия чаще других встречаются в клинической практике?**

– Распространенными причинами бесплодия являются варикозное расширение вен семенного канатика (варикоцеле), эндокринные нарушения, инфекционные заболевания, токсические воздействия, обтурация семявыносящих путей и др. В последнее время выделяют так называемое метаболическое бесплодие, возникающее вследствие недостаточного поступления питательных веществ к сперматозоидам – витаминов (А, В₆, В₁₂, С, Е, D, фолиевой кислоты), микроэлементов (цинка, селена, меди), аминокислот, карнитина, коэнзима Q10, глутатиона и др. Все эти вещества необходимы для созревания сперматозоидов. Следует отметить, что у мужчин с бесплодием и установленным дефицитом одного или нескольких вышеуказанных нутриентов попытки восполнить их с помощью одной лишь диеты малоэффективны, и, как правило, требуется назначение фармацевтических препаратов.

По сравнению с 50-ми годами прошлого столетия, когда началось активное изучение сперматозоидов в лабораториях, в настоящее время значительно уменьшилось количество мужчин с нормальными показателями спермограммы, о чем свидетельствуют данные многочисленных исследований. В частности, отмечается уменьшение относительного и абсолютного количества сперматозоидов в эякуляте, снижение их подвижности и увеличение количества поврежденных сперматозоидов. Точные причины этого негативного тренда, имеющего глобальный характер, не установлены. Предполагается роль электромагнитного излучения, например мобильной связи; увеличения концентрации в окружающей среде веществ, аналогичных женским половым гормонам; малоподвижного образа жизни; нерационального питания; токсического воздействия пестицидов и других пока что не известных факторов.

Большую роль в повышении частоты мужского бесплодия играет рост распространенности ожирения. При ожирении формируется порочный круг: избыток жировой ткани ведет к снижению уровня тестостерона, а, как известно, чем ниже уровень тестостерона, тем больше объем жировой ткани, особенно висцеральной.

Относительно роли курения в патогенезе мужского бесплодия окончательный вывод еще не сделан. В то же время курение оказывает выраженное негативное влияние на сосуды, что может приводить к эректильной дисфункции (ЭД). Алкоголь при хроническом употреблении в больших дозах нарушает сперматогенез, к тому же он способствует повышению аппетита и, следовательно, набору веса. В ряде исследований было продемонстрировано, что алкоголь нарушает гематотестикулярный барьер, в результате чего иммунные клетки получают возможность контактировать со сперматогенным эпителием. Сперматозоиды, по сути, являются чужеродными для организма. При созревании они покрываются антигенами, маскирующими их от иммунного надзора. Таким образом, нарушение гематотестикулярного барьера может приводить к образованию аутоантител к сперматозоидам и бесплодию.

? – **Как поддерживать сексуальное здоровье?**

– Сексуальная жизнь каждого человека зависит от его поведения, которое формируется под влиянием ряда факторов – биологических (состояние здоровья, половая конституция, возраст), психологических (восприятие партнера, отношение к сексу), социальных (религиозность, уровень культуры, воспитание, окружение, приверженность традициям).

Благоприятные факторы становятся основой для здоровых половых отношений, тогда как негативные

создают проблемы, отражающиеся на сексуальности человека и приводящие к развитию заболеваний. Неудовлетворенность половой жизнью возникает также по причине элементарной сексуальной безграмотности. Человек, будучи неосведомленным в половых вопросах, вместо того, чтобы получить квалифицированные советы сексопатолога, обращается за помощью к некомпетентным лицам, которых считает более информированными в этой области, и часто наносит вред своему здоровью. Причинами сексуальных расстройств могут быть психические нарушения или пограничные состояния (психопатия, психосоматические болезни, акцентуация характера). Также половые расстройства возникают из-за депрессии, кризиса среднего возраста, менопаузы и андропаузы.

? – **Какие нехирургические методы лечения применяются при ЭД?**

– Основной группой лекарственных препаратов для лечения ЭД являются ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ), такие как силденафил. Другие средства для перорального приема – диетические добавки, гомеопатические препараты и т.п. – не имеют достаточной доказательной базы, как и патогенетического обоснования для применения. С другой стороны, любой метод лечения может действовать психотерапевтически, особенно если речь идет о назначении недешевого и разрекламированного препарата, то есть имеет место эффект плацебо.

Помимо ингибиторов ФДЭ-5, при ЭД сосудистого генеза хороший эффект могут оказывать препараты, содержащие L-аргинин – субстрат для синтеза оксида азота.

При эндокринной ЭД показано назначение гормональных препаратов, в первую очередь гонадотропинов. В случае их недостаточной эффективности возможна заместительная терапия препаратами тестостерона. При психогенной форме ЭД могут использоваться психотропные препараты, ноотропы и т.д.

Важным аспектом лечения ЭД любой этиологии является психотерапия. В большинстве случаев ее может проводить андролог, например, разъясняя пациенту суть проблемы, ее причины и т.д. (рациональная терапия, дезактуализация). При этом следует по возможности вовлекать в терапевтический процесс партнершу, поскольку женщина в разных ситуациях может быть как повреждающим, так и лечебным фактором. Специализированная психотерапевтическая помощь требуется примерно 15-20% пациентов, у которых преобладает психогенный компонент ЭД.

В современных руководствах по ведению ЭД указывается, что при обращении мужчины с этой проблемой не следует полагать, что его отношения обязательно являются моногамными и гетеросексуальными. Зачастую характер сексуальных отношений пациента выясняется во время беседы даже без наводящих вопросов. Если же такие вопросы необходимы, их следует задавать в деликатной и тактичной форме, используя индивидуальный подход. Например, чтобы установить с пациентом доверительные отношения, рекомендуется говорить на его языке, его понятиями и выражениями и т.д.

? – **Кому показано хирургическое лечение ЭД?**

– В том случае, если консервативные методы лечения не дают желаемого результата, врачи прибегают к хирургическому лечению. Современная хирургическая андрология объединяет коррекцию патологических состояний репродуктивно-половой системы и генитальную эстетическую хирургию.

Новым хирургическим направлением является эстетическая генитальная хирургия у мужчин. Как известно, при хирургическом лечении прежде всего решается вопрос о восстановлении функции того или иного органа. При таких состояниях, как девиация полового члена, малые размеры пениса, отсутствие яичка и т.п., хирургическая коррекция решает задачу не только восстановления функции, но и устранения социально-психологического компонента патологии. Методы эстетической генитальной хирургии включают, в частности, введение гиалуроновой кислоты в головку полового члена для ее увеличения или придания формы.

? – **С какими хирургическими проблемами чаще всего обращаются пациенты к андрологу?**

– К нам часто обращаются по вопросам увеличения полового члена (удлинения или утолщения). Зачастую многим вовсе не требуется хирургическое вмешательство. Такие пациенты, как правило, страдают синдромом микропениса, или пенильной дисморфофобии и нуждаются в курсе психотерапии, ведь на самом деле им просто кажется, что у них маленький член. Порой аргументации врача недостаточно, чтобы переубедить пациента. И тогда применяется курс психотерапии, а в случае его неудачи – и более радикальные подходы. Хотя, безусловно, бывают случаи, когда действительно необходимо увеличить пенис.

Показания к увеличению полового члена могут быть эстетическими (например, пенильная дисморфофобия), медицинскими (эписпадия, гипоспадия, болезнь Пейрони, кавернозный фиброз, микропенис, последствия травмы) и функциональными (пенис стареющего мужчины, перепончатый, скрытый пенис).

Следует отметить, что эффективного медикаментозного способа увеличения пениса в настоящее время не существует.

Удлинение полового члена осуществляется либо хирургическим, либо аппаратным способом. Аппаратный метод удлинения полового члена включает использование специального инструмента – экстендера и вакуум-приспособления. Метод, разработанный в нашей клинике, позволяет увеличить половой член до 2-3 см в длину и до 1 см в окружности. Экстендеры в данном случае выступают в качестве терапевтического метода увеличения мужского детородного органа.

Первые приборы были изобретены в Дании. Ныне в отечественных специализированных магазинах или аптеках можно найти модели и других европейских производителей. Принцип действия экстендера: аппарат закрепляется на органе, и специальные штанги медленно вытягивают его пещеристые тела. В медицине такой принцип также применяется для удлинения костей. Инструмент следует носить минимум полгода по несколько часов в день (от 4 до 9 ч). Этот способ удлинения полового члена следует применять только после консультации с квалифицированным врачом во избежание нежелательных последствий для здоровья мужчины.

Другой, более быстрый, но и более инвазивный способ, – хирургический. Современная хирургия в отношении этого вопроса имеет немалые возможности и опыт. Хирургическим способом можно достичь удлинения полового члена до 2-6 см (среднее значение – 3-4 см). Утолщается половой член в среднем на 0,6 см в диаметре, что на самом деле не так мало – его окружность составит 3-4 см.

Хирургический метод удлинения пениса имеет название лигаментотомия, то есть рассечение подвешивающей связки. Мужской орган состоит из двух кавернозных тел, которые представляют собой своеобразные резервуары. Они наполняются кровью и приводят пенис в состояние эрекции. Приблизительно треть длины кавернозных тел пребывают внутри тела. Они зафиксированы кожей и связкой, которая крепится к лобковой кости. С помощью оперативного метода удается рассечь подвешивающую связку и тем самым увеличить половой член на такую длину, которую позволяет внутренняя часть кавернозных тел.

Одновременно с удлинением можно провести и утолщение полового члена. Ранее увеличение окружности полового члена проводилось путем помещения под кожу мышц, жировой ткани, синтетических материалов, геля. Все эти ткани и материалы имели недостатки: от неэстетичного вида и быстрого исчезновения эффекта до нарушения трофики ткани и отторжения трансплантата.

В настоящее время мы используем современную методику – помещение под кожу полового члена биоразрушаемой матрицы, которая перед рассасыванием замещается собственными клетками. Таким образом исключается реакция отторжения.

Главное для пациента – точно определиться, необходима ли ему такая операция, или причина микропениса все-таки психологическая.

Подготовил **Алексей Терещенко**





Новости 31-го конгресса Европейской ассоциации урологов

11-15 марта в г. Мюнхене состоялся 31-й Урологический конгресс Европейской ассоциации урологов – одно из крупнейших европейских научных мероприятий, которое в этом году посетили более 13 тыс. делегатов из 118 стран мира. Научная программа конгресса всесторонне охватила обзор инновационных технологий и последних научных достижений в области урологии и ее специализаций, новейших данных клинических исследований, вопросов диагностики и оценки рисков в лечении урологических заболеваний и многое другое.

Глисон 6 – рак или нет?

В докладе профессора Гирта ван Линдерса из Нидерландов были рассмотрены дискуссионные вопросы гистологической классификации рака предстательной железы (РПЖ).

Шкала (счет) Глисона почти столетия была универсальной системой оценки рака РПЖ. В конце 1960-х гг. Дональд Глисон разработал классическую шкалу, основанную на паттернах роста опухоли и ее гетерогенности. В 2005 г. Международное общество урологической патологии (ISUP) существенно модифицировало классификационную систему Глисона. Эта модификация была выполнена с учетом значительных изменений клинической картины и патологического диагноза РПЖ в предшествующие 40 лет. Во времена Глисона РПЖ часто обнаруживался на поздних стадиях или случайно при трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии; исследование простатического специфического антигена стало доступным только в конце 1980-х гг. Иммуногистохимия базальных клеток не включалась в патологический диагноз очагов, подозрительных в отношении РПЖ.

В ноябре 2014 г. ISUP снова обновило шкалу Глисона. В соответствии с модифицированной системой диагноз РПЖ при оценке 6 стал более строгим и унифицированным. В результате этой модификации почти половина опухолей с классической оценкой 6 по Глисон перешла в обновленную категорию Глисон 7. Впоследствии в многочисленных исследованиях был продемонстрирован очень низкий (<1%) метастатический потенциал РПЖ с оценкой 6 по Глисон после радикальной простатэктомии. Учитывая минимальный риск метастазирования и болезнеспецифической смерти, на конгрессе EAU был поднят вопрос о том, следует ли считать опухоль с оценкой 6 раком.

С патологической точки зрения ответ на этот вопрос один: Глисон 6 является раком. Опухоли с этой оценкой имеют те же патогномичные микроскопические признаки, что и опухоли РПЖ с оценкой 7-10 (инфильтрация ранее существующих доброкачественных желез, отсутствие базальных клеток, наличие выраженных ядрышек и перинеуральной инвазии). Кроме того, экстрапростатическое распространение и положительные хирургические края после радикальной простатэктомии отмечаются примерно в 20% случаев РПЖ с оценкой 6 по Глисон и ассоциируются с послеоперационным биохимическим рецидивом в 10% случаев (рис. 1).

Высказывались также аргументы в пользу того, чтобы считать Глисон 6 не раком, а очагом с низким или промежуточным злокачественным потенциалом. Тем не менее следует отметить, что все исследования, продемонстрировавшие благоприятные исходы при РПЖ с оценкой 6 по Глисон, включали только образцы, полученные после радикальной простатэктомии с лучевой терапией в случае рецидива. Если же Глисон 6 обнаруживается при диагностической биопсии, риск метастазирования или смерти от РПЖ составляет 2%.

Давно известно, что примерно в 20% случаев счет Глисона на момент биопсии ниже, чем действительный

счет, определяемый после радикальной простатэктомии. Это может объяснять агрессивное поведение опухолей с оценкой 6 при диагностической биопсии. Кроме того, необходимо учитывать, что эта классификационная система является субъективной. Особенно проблематичным может быть дифференцирование между оценкой 6 и 7 при неправильной форме и сливных паттернах роста, вследствие чего многие пациенты не получают необходимого лечения или, наоборот, подвергаются излишней терапии.

Микроскопически счет Глисона 3+4=7 состоит из хорошо отграниченных злокачественных желез с оценкой 3 и эпителиальных структур с оценкой 4, включающих гетерогенную группу паттернов роста (неправильной формы, сливные, клубочкоподобные и крибриформные структуры). Недавно было установлено, что новообразования с оценкой 7 по Глисон и крибриформным ростом, составляющие около 20% опухолей, характеризуются значительно более высоким риском биохимического рецидива и метастазирования после простатэктомии и лучевой терапии. Кроме того, было установлено, что экспансия рака в пределах ранее существующих железистых структур (так называемая интрадуктальная карцинома простаты – ИДКП) также является неблагоприятным прогностическим признаком (рис. 2).

С формальной точки зрения ИДКП является дополнительной характеристикой опухоли, не входящей в систему Глисона. Крибриформный РПЖ с оценкой 4 по Глисон и ИДКП тесно связаны; морфологически их можно дифференцировать только по наличию (ИДКП) или отсутствию (крибриформный рост) базальных клеток, при этом в одном образце могут обнаруживаться оба типа очагов. В исследовании, включившем более 1 тыс. биопсий, было продемонстрировано, что наличие крибриформного роста или ИДКП является независимым предиктором болезнеспецифической смерти во всех субкатегориях Глисона.

Если и инвазивная крибриформная, и интрадуктальная карциномы свидетельствуют об агрессивном поведении опухоли, каким образом отличаются клинически пациенты со счетом Глисона 3+4=7 без этих признаков от больных с Глисоном 6? В исследовании профессора ван Линдерса было установлено, что при исключении инвазивного крибриформного роста и ИДКП оценки 6 и 7 по Глисон, определенные на момент биопсии, ассоциируются со статически одинаковыми показателями послеоперационного биохимического рецидива и болезнеспецифической смерти.

Эта группа опухолей со счетом 7 по Глисон состоит преимущественно из неправильной формы и сливных злокачественных желез, которые отличаются особенно высокой вариабельностью при выставлении оценки разными патологами. С одной стороны, наличие инвазивного крибриформного РПЖ со счетом 4 по Глисон или ИДКП указывает на агрессивный биологический потенциал и требует проведения активной терапии. С другой стороны, у пациентов со счетом 3+4=7, не имеющих этих

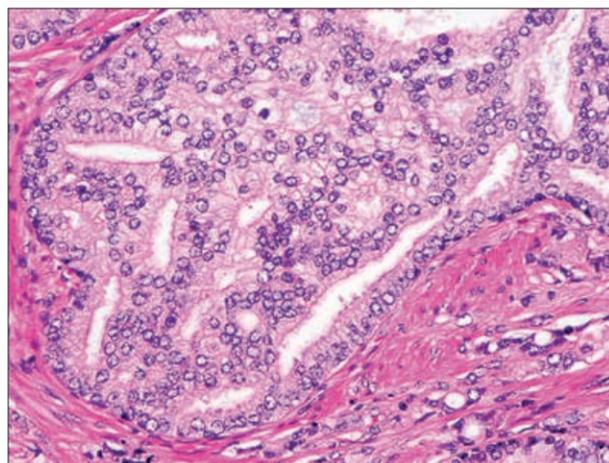


Рис. 2. Интрадуктальная карцинома простаты – признак агрессивного РПЖ, характеризуется крупными крибриформными пролиферациями злокачественных эпителиальных клеток в пределах ранее существующих простатических желез. Гематоксилин и эозин, 200x

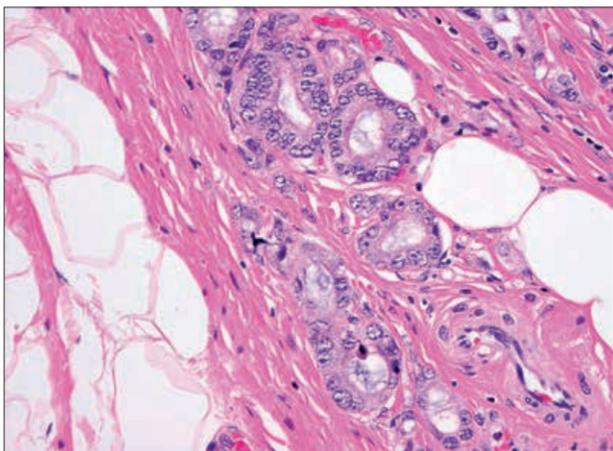


Рис. 1. РПЖ, Глисон 6. Простатические железы с экспансией в экстрапростатическую жировую ткань. Гематоксилин и эозин, 200x

признаков, можно использовать активную выжидательную тактику, поскольку их прогноз статистически не отличается от такового при Глисон 6.

Таким образом, оценка 6 по Глисон – это рак простаты, но с низким потенциалом к метастазированию. Инвазивные крибриформные и интрадуктальные карциномы являются неблагоприятными прогностическими признаками, что может влиять на терапевтическую стратификацию пациентов с РПЖ и счетом 7 по Глисон.

Взаимосвязь между инфекциями мочевых путей, гормональным статусом, полом и возрастом

Как отметил профессор Д.Й. Кок из Нидерландов, на сегодня доказано, что мочевого пузыря не является стерильным – он имеет собственный микробиом. Бактериальные штаммы в этом микробиоме зачастую не растут на средах, используемых в рутинных культуральных исследованиях, но их можно идентифицировать путем культивирования в условиях, приближенных к таковым в мочевом пузыре, а также с помощью анализа бактериальных ДНК.

Выявление присутствия бактерий посредством методов амплификации ДНК обуславливает риск ложноположительных результатов вследствие даже небольшой контаминации при заборе материала. Тем не менее в исследованиях, в которых сопоставлялись образцы мочи и образцы, полученные из потенциальных источников контаминации, было убедительно продемонстрировано, что бактерии, идентифицируемые с помощью ДНК-анализа, в действительности являются представителями микробиома мочевого пузыря.

Существование микробиома мочевого пузыря поднимает ряд важных вопросов о стабильности и выживании этого микробиома, понимании развития инфекций мочевых путей (ИМП), а также о потенциальном использовании анализа микробиома в качестве диагностического инструмента.

Стабильность микробиома. Время удвоения концентрации *E. coli* в моче в лабораторных условиях составляет около 1 ч. Если допустить, что микробиом мочевого пузыря стабилен, то должен существовать некий механизм, препятствующий росту бактерий, поскольку бактериурия не является нормой у здоровых людей. Таким механизмом может быть нормальный цикл мочеиспускания, при котором большая часть мочи регулярно удаляется из мочевого пузыря. При резидуальном объеме мочи 10 мл (средний объем у здоровых мужчин), содержащих 100 колониеобразующих единиц (КОЕ) *E. coli* в 1 мл (отрицательная культура), отсутствие мочеиспускания на протяжении 6 ч приведет к росту общей популяции *E. coli* до 64 тыс. КОЕ; через 10 ч этот показатель достигнет 500 тыс. Если за этот период объем мочи увеличится до 0,5 л, то содержание *E. coli* в моче увеличится всего в 10 раз до 1000 КОЕ/мл.

После повторных эпизодов отсрочивания мочеиспускания и геометрического роста популяции *E. coli* последняя достигнет показателей, ассоциирующихся с симптомами ИМП. Эта простая модель динамики микробиома свидетельствует о том, что здоровая практика почти полностью опорожнять мочевой пузырь 4-6 раз в день может стабилизировать мочевой микробиом на уровне, не вызывающем проблем. При задержке мочеиспускания или неполном опорожнении мочевого пузыря баланс сдвигается в сторону роста бактериальной популяции с повышением риска возникновения симптомов. Данный механизм позволяет объяснить, почему большой объем остаточной мочи после мочеиспускания повышает риск развития цистита, а везикоуретральный рефлюкс – риск возникновения инфекции почек. Если бы мочевого пузыря был стерильным, эти клинически доказанные факторы риска не имели бы такой значимости.

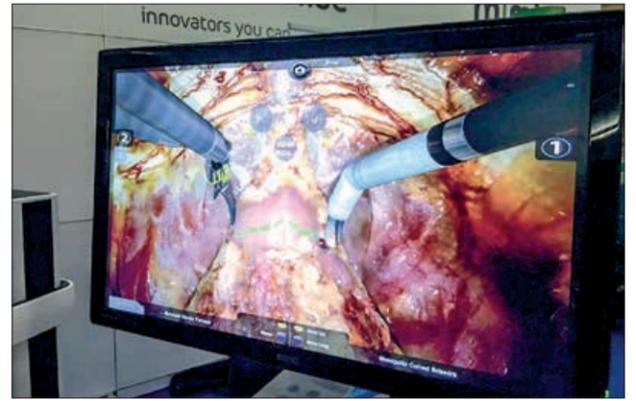
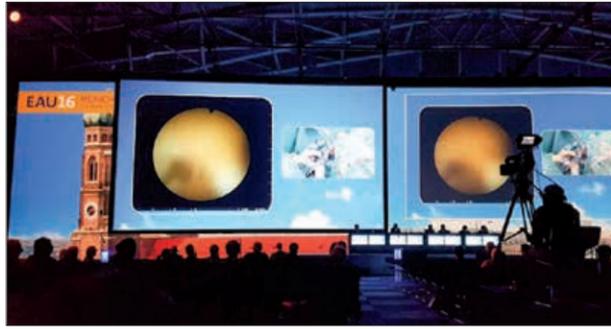
Вышеописанный механизм объясняет феномен ИМП с низким бактериальным числом у детей, а также

Продолжение на стр. 14



Новости 31-го конгресса Европейской ассоциации урологов

Продолжение. Начало на стр. 13



тот факт, что у взрослых мужчин с нормально функционирующими мочевыми путями увеличение объема остаточной мочи даже в нормальном диапазоне коррелирует с положительными мочевыми культурами. Данный механизм подтверждает значимость регулярного и полного опорожнения мочевого пузыря для профилактики ИМП. В этом отношении частота мочеиспусканий является природным механизмом, защищающим от инфекции.

Стабильность состава. Анализ микробиома мочевого пузыря у мужчин и женщин различных возрастных групп показал, что состав микробиома имеет гендерную специфичность. У женщин фертильного возраста в нем доминируют лактобациллы. После рождения лактобациллы присутствуют в незначительных количествах; их содержание увеличивается во время пубертата и снижается после наступления менопаузы. У мальчиков *Lactobacillus* практически отсутствуют, за исключением периода новорожденности. В одном исследовании на протяжении 30-недельного временного интервала оценивали микробиом у женщин,

подлежащих оплодотворению *in vitro*. У пациенток, которые не забеременели, микробиом оставался стабильным, тогда как у беременных его состав значительно изменился.

Механизмы долгосрочного выживания микробиома. Помимо фактора случайности и персистенции в остаточной моче, бактерии могут сохраняться в мочевом пузыре при помощи адгезии к его стенке путем формирования биопленки, инвазии уротелиальных клеток или локализации внутри кристаллического материала, который не экскретируется. Дальнейшие исследования этих механизмов выживания могут привести к созданию новых препаратов для профилактики ИМП.

Мочевой микробиом как источник ИМП. Если принять во внимание тот факт, что мочевой пузырь имеет собственный микробиом, то инвазия патогена в мочевые пути из внешнего источника не является единственным механизмом инициации ИМП. В случаях, когда микробиом мочевого пузыря содержит потенциальных возбудителей ИМП, инфекция может развиваться

при условии, что микробиом в целом получает возможность размножаться, как это описано выше. В исследовании с участием 96 детей с и без ИМП в анамнезе, а также с нормальной и нарушенной мочеиспускательной функцией было установлено, что риск развития новой ИМП, вызванной *E. coli*, можно очень точно предсказывать по проценту *E. coli* в микробиоме.

Анализ микробиома как диагностический инструмент. Оценку микробиома можно использовать не только для прогнозирования риска ИМП. В исследовании с участием женщин, подвергающихся оплодотворению *in vitro*, неожиданно было выявлено, что состав микробиома, определенный до лечения, с высокой точностью предсказывает шансы забеременеть. Одним из предложенных объяснений является то, что маркерные бактерии предпочитают уротелиальную среду, похожую на среду эндометрия, в которую оплодотворенная яйцеклетка попадает после переноса в цикле оплодотворения *in vitro*. Учитывая геометрический характер роста бактериальной популяции, это свидетельствует о том, что микробиом может использоваться как чувствительный и быстро реагирующий сенсор внутренней среды организма.

Питьевой режим и здоровье: имеет ли значение потребление другой жидкости, кроме воды?

Процесс биоминерализации, приводящий к формированию камней в мочевых путях, имеет многофакторную природу и зависит от генетических и конститутивных особенностей, метаболических нарушений, рациона питания и образа жизни.

Необходимым условием для преципитации является перенасыщение мочи камнеобразующими солями. Высокое потребление жидкости увеличивает объем мочи и предотвращает образование конкрементов путем снижения содержания активных камнеформирующих компонентов.

Объем мочи. Малый объем мочи — один из важнейших факторов риска развития мочекаменной болезни (МКБ). Следовательно, адекватный питьевой режим является залогом профилактики МКБ независимо от состава камней. В соответствии с рекомендациями по уролитуазу Европейской ассоциации урологов (EAU, 2015) суточный объем мочи должен составлять не менее 2,5 л.

В рандомизированном контролируемом исследовании с участием пациентов с идиопатическими оксалатными камнями в анамнезе разделили на две группы для следования обычному питьевому режиму или поддержания объема мочи более 2 л/сут путем повышения потребления жидкости. На протяжении 5-летнего наблюдения у пациентов второй группы значительно увеличился объем мочи, что сопровождалось снижением риска рецидива уролитуаза на 50% и более длительный периодом до первого рецидива. Данные крупных наблюдательных исследований также подтверждают обратную взаимосвязь между высоким потреблением жидкости и риском формирования камней у мужчин и женщин. Систематический обзор 28 рандомизированных контролируемых исследований показал, что повышенное потребление жидкости значительно снижает риск формирования рецидивных кальциевых камней.

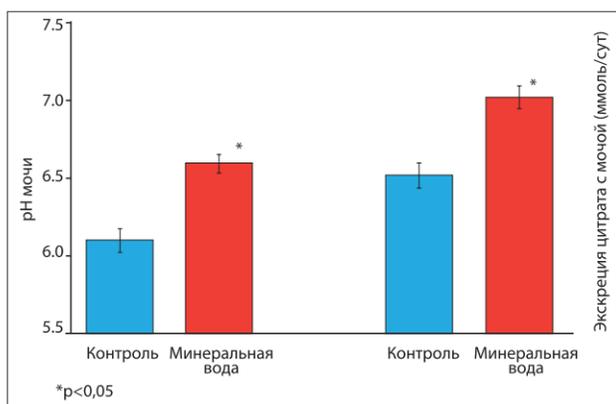


Рис. 3. Экскреция цитрата с мочой до (контроль) и после употребления минеральной воды

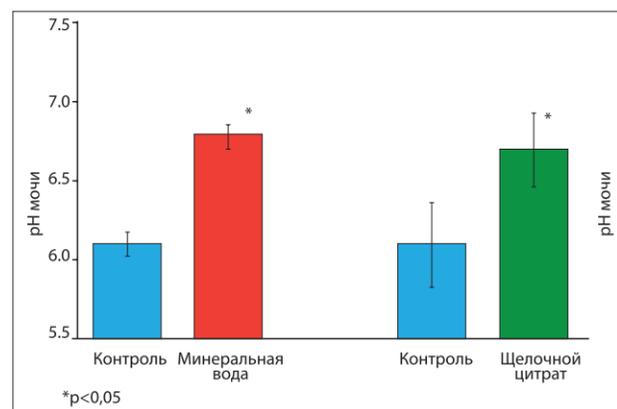


Рис. 5. pH мочи до (контроль) и после употребления минеральной воды или щелочного цитрата

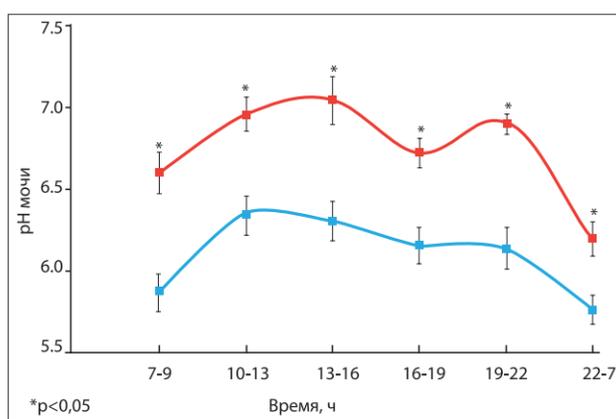


Рис. 4. Циркадианная вариабельность pH мочи до и после употребления минеральной воды

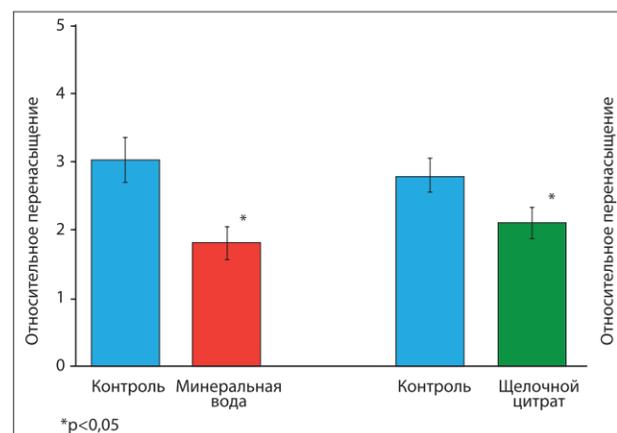


Рис. 6. Относительное перенасыщение оксалатом кальция до (контроль) и после употребления минеральной воды или щелочного цитрата

Продолжение на стр. 16

Новости 31-го конгресса Европейской ассоциации урологов

Продолжение. Начало на стр. 13



Экскреция цитрата и pH мочи. Показатель pH мочи является важным фактором, инициирующим формирование различных типов камней в мочевых путях. Кислый pH ухудшает растворимость мочевой кислоты и цистина и способствует кристаллизации камнеобразующих компонентов. Растворимость мочевой кислоты и цистина повышается при pH >6,5 и >7,5 соответственно. Растворение мочевых камней может быть достигнуто путем ошелачивания мочи с поддержанием pH в диапазоне 7,0-7,2.

Гипоцитратурия – доказанный фактор риска формирования кальциево-оксалатных камней. Экскреция цитрата с мочой зависит преимущественно от вариабельности реабсорбируемой фракции, а последняя, в свою очередь, от колебаний кислотно-основного баланса. Цитрат, содержащийся в пище, абсорбируется в тонком кишечнике и практически полностью метаболизируется до бикарбоната, обеспечивая щелочную нагрузку, что, в свою очередь, повышает pH мочи и экскрецию цитрата. Таким образом, влияние потребляемой жидкости и экскреция цитрата с мочой зависят прежде всего от присутствия бикарбоната и цитрата соответственно.

Минеральная вода. Предполагается, что употребление минеральной воды может способствовать растворению конкрементов, однако следует учитывать состав воды. Бикарбонат-ион (HCO_3^-) является природным компонентом многих минеральных вод.

Экскреция иона водорода (H^+) в почечных трубках всегда сопровождается реабсорбцией профильтрованного HCO_3^- . Следовательно, употребление HCO_3^- повышает буферную емкость организма и оказывает мощный ошелачивающий эффект.

Бикарбонат, содержащийся в минеральной воде, может заменить ошелачивающую терапию цитратом калия и усилить ингибиторную способность мочи путем повышения ее pH и экскреции цитрата. В исследовании с участием здоровых добровольцев, пребывающих в стандартизованных условиях лаборатории, было продемонстрировано значительное и стойкое повышение pH суточной мочи с 6,10 до 6,59, а также экскреции цитрата с 3,045 до 4,554 ммоль/сут после употребления минеральной воды, содержащей бикарбонат в концентрации 3,388 мг/л (рис. 3). При употреблении минеральной воды, богатой бикарбонатом, показатели pH мочи значительно повышались в каждой фракции мочи по сравнению с контрольными фракциями (рис. 4).

В рандомизированном перекрестном исследовании у здоровых добровольцев изучали влияние бикарбонатной минеральной воды по сравнению с препаратом цитрата калия на состав мочи. Употребление за сутки 2 л воды с концентрацией бикарбоната 1,715 мг/л привело к значительному повышению pH мочи с 6,06 до 6,68 и экскреции цитрата с 2,677 до 3,103 ммоль/сут.

Влияние бикарбонатной минеральной воды на pH мочи и экскрецию цитрата было сопоставимым с таковым препарата цитрата калия, назначаемого в эквивалентных концентрациях относительно щелочной нагрузки (рис. 5).

В двойном слепом перекрестном исследовании, включившем 34 пациента с рецидивными кальций-оксалатными камнями, сравнивали влияние бикарбонатной минеральной воды и воды с низким содержанием бикарбоната на pH мочи. В результате было установлено, что употребление за сутки 1,5 л воды, богатой бикарбонатом, значительно повышает pH мочи с 5,9 до 6,7.

Фруктовые соки. Эффект фруктовых соков прежде всего определяется наличием в них цитрата. Соки из цитрусовых являются богатым источником лимонной кислоты и калия. Как уже отмечалось, после употребления цитрат всасывается в тонком кишечнике и практически полностью метаболизируется до бикарбоната. Внутриклеточный цитрат является центральным компонентом цикла Кребса и обеспечивает значительную часть экскретируемого цитрата. Содержание цитрата в моче определяется реабсорбцией.

От 65 до 90% цитрата, отфильтрованного в почечных клубочках, реабсорбируется в трубках почки. При этом ключевым физиологическим фактором, влияющим на реабсорбцию цитрата в проксимальных трубках и его экскрецию с мочой, являются изменения кислотно-основного гомеостаза. При щелочной нагрузке экскреция цитрата с мочой увеличивается.

Результаты наблюдательных и интервенционных исследований, в которых изучалось влияние различных

фруктовых соков на риск уролитиаза, являются неоднозначными, что может быть обусловлено различиями в популяциях пациентов и дозировании калия и лимонной кислоты. Анализ концентрации лимонной кислоты в различных фруктовых соках выявил ее более высокое содержание в соках лимона и лайма (как в свежеприготовленных соках, так и в концентратах) по сравнению с апельсиновым, грейпфрутовым соком и лимонадом.

Сладкие газированные напитки, чай и кофе. Поскольку пациентам с МКБ рекомендуется повышенное потребление жидкости, было проведено множество исследований, в которых оценивалось влияние употребления сладких безалкогольных газированных напитков и кофе на риск образования камней. Результаты этих исследований зачастую противоречат друг другу. Например, в интервенционном исследовании наблюдалось повышение соотношения кальция и креатинина в моче и повышенный индекс риска Тиселия после нагрузки кофеином, тогда как в проспективном исследовании употребление кофе ассоциировалось со снижением риска камнеобразования.

При изучении взаимосвязи между употреблением сладких газированных напитков и риском развития уролитиаза также были получены неоднозначные результаты. Анализ данных двух когортных исследований показал, что употребление таких напитков, в том числе сладкой колы, не ассоциируется с повышенным риском камнеобразования, в то время как в трех других когортных исследованиях этот риск повышался при употреблении сладкой колы.

Рекомендации для пациентов с МКБ. Употребление достаточного суточного объема подходящей жидкости – один из наиболее эффективных диетических способов профилактики независимо от состава камней и причин их образования. Адекватное разбавление мочи является важной целью для уменьшения ее перенасыщения литогенными субстанциями и снижения риска уролитиаза. В зависимости от температуры окружающей среды и степени физической активности для достижения рекомендуемого 24-часового объема мочи необходимо выпивать не менее 2,5 л жидкости в сутки.

Особенно важно употреблять жидкость вечером перед отходом ко сну, что позволяет предотвратить повышение концентрации мочи во время сна. Пациентам с тяжелой МКБ рекомендуется употреблять перед сном такое количество жидкости, чтобы иметь по крайней мере одно мочеиспускание за ночь. Пациентам, подвергающимся хронической дегидратации вследствие пребывания в жаркой и/или сухой среде, повышенной физической активности или диареи, рекомендуется восполнять экстракренальные потери воды.

Следует рационально подходить к выбору напитка. Если тип конкремента не известен, предпочтительно использовать нейтральные напитки. К нейтральным напиткам, которые разбавляют мочу, не изменяя ее состав, относятся водопроводная вода, минеральная вода с низким содержанием солей, фруктовые и травяные чаи. Менее подходящими напитками являются кофе (за исключением декофеинизированного), черный и зеленый чай. Алкогольные и сладкие газированные напитки пациентам с МКБ противопоказаны. К жидкостям, повышающим pH мочи, экскрецию цитрата с мочой, относятся бикарбонатные минеральные воды и цитрусовые соки, например апельсиновый и лимонный.

Нейтральные и ошелачивающие напитки подходят для профилактики рецидива МКБ при большинстве типов камней (кальций-оксалатных, уратных и цистиновых). Расчеты относительного перенасыщения оксалатом кальция свидетельствуют о том, что употребление минеральных вод, богатых бикарбонатом, может быть эффективной терапевтической опцией при кальций-оксалатной МКБ (рис. 6). Необходимо подчеркнуть, что фруктовые соки содержат большое количество калорий, поэтому перед употреблением их рекомендуется разбавлять водой. Кроме того, некоторые фруктовые соки отличаются высокой концентрацией оксалата.

Больше новостей с конгресса EAU 2016 читайте в следующем номере Медицинской газеты «Здоровье Украины». Тематический номер «Урология, нефрология, андрология».

Подготовил **Алексей Терещенко**



Возможности применения мирамистина в урологии

Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), оказывают негативное воздействие на сексуальное и репродуктивное здоровье населения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; Информационный бюллетень № 110, декабрь 2015 г.), ежегодно около 357 млн человек приобретают одну из четырех ИППП – хламидиоз (131 млн), гонорею (78 млн), сифилис (5,6 млн) или трихомоноз (143 млн). В связи с ростом резистентности возбудителей ИППП к системным антибактериальным препаратам повышается роль антисептических средств, в частности мирамистина – современного антисептика, отвечающего всем критериям эффективности и безопасности.

Фармакологические свойства мирамистина

Мирамистин (Мирамистин®), «Дарница» – антисептик, эффективный в отношении целого ряда патогенных микроорганизмов: бактерий, вирусов, грибковой флоры. В основе действия препарата лежит гидрофобное взаимодействие молекулы активного вещества с липидами мембран микроорганизмов, в результате чего происходит их фрагментация и разрушение. При этом часть молекулы мирамистина, погружаясь в гидрофобный участок мембраны, повышает ее проницаемость для высокомолекулярных веществ, изменяет энзиматическую активность микробной клетки, ингибируя ферментные системы. Вследствие этого происходят угнетение жизнедеятельности и цитолитическое разрушение микроорганизмов. Крайне важным свойством мирамистина является высокая избирательность действия в отношении микроорганизмов – препарат практически не влияет на оболочки клеток человеческого организма, так как их липидные радикалы длиннее по сравнению с радикалами мембран микроорганизмов, что ограничивает возможность гидрофобного взаимодействия с мирамистином.

Мирамистин оказывает выраженное бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, аэробных и анаэробных бактерий, спорообразующих и аспорогенных бактерий, в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам.

Из возбудителей ИППП мирамистин действует губительно на:

- гонококки;
- бледные трепонемы;
- трихомонады;
- хламидии;
- вирусы герпеса.

Кроме того, мирамистин обладает противогрибковым действием на:

- аскомицеты *Aspergillus* и *Penicillium*;
- дрожжевые грибы (*Rhodotorula rubra*, *Torulopsis gabrata* и т.д.);
- дрожжеподобные грибы (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* и т.д.);
- дерматофиты (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton Kaufman-Wolf*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis* и т.д.);
- другие патогенные грибы (например, *Pityrosporum orbiculare* – *Malassezia furfur*) в виде монокультур и микробных ассоциаций.

Мирамистин повышает чувствительность бактерий, грибов и простейших к действию антибиотиков. Синергизм действия мирамистина с антибиотиками и другими препаратами позволяет сократить длительность лечения и значительно повысить эффективность терапии.

Продемонстрирована способность мирамистина оказывать другие эффекты, имеющие значение при урологической патологии:

- повышение местного иммунитета посредством стимуляции защитных реакций в месте применения за счет активации поглотительной и переваривающей функции фагоцитов;
- оптимизация процессов перекисного окисления липидов;
- усиление процессов регенерации посредством стимуляции эпителизации и репаративных процессов, что ускоряет заживление;
- противовоспалительное действие за счет активации процесса фибринолиза в очаге воспаления.

С точки зрения безопасности важно, что мирамистин не всасывается и не оказывает повреждающего действия на слизистые оболочки и кожные покровы,

не обладает местнораздражающим и аллергизирующим действием.

Вышеуказанные свойства мирамистина позволили обосновать его применение для профилактики и лечения ИППП, в первую очередь сифилиса, гонореи и ряда негонорейных заболеваний мочеполового тракта [4, 5].

Лечение ИППП

Проблемой современной урологии является недостаточная эффективность системных антибиотиков при хронической и вялотекущей гонорее, негонорейных уретритах, хронической хламидийной инфекции, смешанных урогенитальных инфекциях. Учитывая широкий спектр антимикробного действия мирамистина, отсутствие резистентности к нему большинства клинических штаммов гонококков и трихомонад [2] и обнаружение у мирамистина иммуномодулирующих свойств [3], целесообразно использование препарата для лечения данных форм заболеваний [1].

Исследования

На базе Института урологии НАМН Украины было проведено исследование эффективности и безопасности применения мирамистина (0,01% раствор) в комплексной терапии пациентов с хроническим урогенитальным хламидиозом [6]. В него было включено 62 пациента в возрасте 18-49 лет, у которых отмечались симптомы хронического уретрита, уретропростатита, уретропростатовезикулита или эпидидимита. Больные были разделены на 2 группы: основную (n=32) и контрольную (n=30). Всем пациентам было проведено клинико-лабораторное обследование, включавшее исследование соскоба слизистой оболочки уретры методом прямой иммунофлюоресценции или полимеразной цепной реакции. Хламидийная инфекция была диагностирована у 46,87% пациентов основной группы и 43,3% – контрольной. У остальных больных были выявлены различные ассоциации хламидий с уреаплазмами, микоплазмами, трихомонадами. Пациентам обеих групп проводили комплексное этиотропное и патогенетическое лечение, включавшее назначение кларитромицина, противовоспалительную, иммуномодулирующую терапию, физиотерапию, а у пациентов основной группы дополнительно проводили ежедневную инстилляцию уретры раствором мирамистина в течение 10 дней. После завершения курса лечения положительный клинический эффект был отмечен у 84,4% (27) пациентов основной группы и у 73,3% (22) – контрольной. У большинства пациентов прекратились выделения из уретры, исчезло чувство дискомфорта при мочеиспускании, гиперемия наружного отверстия уретры и боль в промежности. **При этом на фоне применения раствора мирамистина клинический эффект наступал быстрее и был более выраженным.** Показательны и результаты контрольного лабораторного обследования методом полимеразной цепной реакции: через месяц после завершения курса терапии хламидии не выявляли у 90,62% пациентов, которым был назначен раствор мирамистина, в то время как в контрольной группе эрадикации возбудителя удалось достичь у 73,3% больных. Лечение мирамистином хорошо переносилось. При его применении не было зарегистрировано каких-либо серьезных побочных реакций. Незначительное чувство жжения в уретре после инстилляций раствора было отмечено лишь у 2 пациентов, однако оно быстро исчезало самостоятельно и отмена препарата не требовалась.

Индивидуальная профилактика ИППП

Профилактическая эффективность мирамистина изучалась у 110 мужчин в возрасте от 16 до 44 лет,

85% которых относились к контингенту повышенного риска (водители, проводники вагонов, строители и др.) [7]. Обработка заключалась в однократной инстиляции в уретру 5-6 мл мирамистина и обильном орошении этим же раствором наружных половых органов и прилегающих кожных покровов в срок до 2 ч после полового контакта. С помощью анонимного анкетирования и осмотров признаков ИППП обнаружено не было. На основании полученных данных авторы сделали вывод о высокой эффективности наружной профилактической обработки мирамистином.

Клинические исследования, а также многолетний опыт использования мирамистина для профилактики ИППП доказывают надежность защитного действия при условии соблюдения инструкции по применению. Как правило, при использовании мирамистина нежелательные реакции не наблюдаются, лишь в отдельных случаях при инстиляции в уретру может возникать ощущение легкого жжения, которое проходит самостоятельно через 15-20 с и не требует анальгезии или отмены препарата [1]. Отмечены единичные случаи индивидуальной непереносимости мирамистина, связанные с общей повышенной чувствительностью организма к поверхностно активным веществам.

Как применять мирамистин

- При комплексном лечении уретритов и уретропростатитов проводят впрыскивание 2-3 мл мирамистина в уретру 1-2 раза в день в течение 10 дней, процедуры осуществляют через день.

- При лечении хламидийного уретрита в комплексной терапии применяют инстилляцию раствора мирамистина экспозицией на 10 мин 2 раза в день в течение 7 дней.

- Перед диагностическим исследованием мирамистин вводят в уретру, обработку повторяют по окончании манипуляции.

- При проведении урологических операций мирамистином обрабатывают операционное поле, послеоперационные швы, при необходимости возможно интраоперационное применение препарата.

- Для профилактики ИППП препарат эффективен, если он применяется не позже 2 ч после полового акта; содержимое флакона с помощью урологического аппликатора следует ввести в мочеиспускательный канал на 2-3 мин: мужчинам – 2-3 мл, женщинам – 1-2 мл и женщинам во влагалище – 5-10 мл; обработать кожу внутренних поверхностей бедер, лобка, половых органов; после процедуры рекомендуется не мочиться в течение 2 ч.

В многочисленных лабораторных и клинических исследованиях, а также за многие годы широкого применения в реальной урологической практике мирамистин зарекомендовал себя как высокоэффективный антимикробный препарат с широким спектром действия и отсутствием резистентности у большинства возбудителей ИППП. Благодаря дополнительным иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствам мирамистин позволяет значительно улучшить результаты лечения пациентов с хроническими и вялотекущими формами урогенитальных инфекций. В настоящее время мирамистин является хорошей альтернативой среди препаратов для индивидуальной профилактики ИППП.

Литература

1. Мильяевский А.И., Кривошеин Ю.С., Логадырь Т.А., Винцерская Г.А. Эффективность мирамистина в дерматовенерологии // Вестник дерматологии и венерологии. – 1996. – № 2. – С. 67-69.
2. Фахер С. Применение антисептика мирамистина для индивидуальной профилактики и лечения некоторых венерических болезней: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Симферополь, 1991. – 18 с.
3. Возианов А.Ф. Влияние мирамистина на фагоцитарную активность уретральных гранулоцитов у больных хроническим уретропростатитом / А.Ф. Возианов, Ю.С. Кривошеин, С.П. Пасечников // Врач. дело. – 1990. – № 10. – С. 113-115.
4. Антисептическое средство ВФС 42204891. 19.03.91.
5. Антисептическое средство ВФС 42204891. Изменение № 1 от 30.09.93.
6. Пасечников С.П. Комплексное лечение урогенитального хламидиоза с применением раствора мирамистина / С.П. Пасечников, О.Д. Никитин // Ліки України. – 2008; 3 (119): 69-71.
7. Ришук С.В. Использование препарата Мирамистин при репродуктивно значимой патологии / С.В. Ришук, С.Н. Гусев, Т.А. Душенкова // Terra Medica 2012; 1: 18-23.

Подготовил **Михаил Коринчук**



Развитие хирургических методов в онкоурологии: социальные последствия, отдаленные результаты



З.А. Стаховский

Онкологические заболевания являются одними из наиболее распространенных причин инвалидности. Эволюция хирургических методов в направлении снижения их объема и травматичности, сокращения частоты и выраженности сопутствующих осложнений приводит к изменению отдаленных результатов лечения. В частности, значительно снизилось инвалидизирующее воздействие хирургического лечения. Одно из направлений в украинской онкологии, где сегодня ярко выражен этот процесс, – онкоурология.

О социальных последствиях внедрения новых хирургических методик нам рассказал главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Урология», руководитель научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский.

? **Говоря о социальных последствиях лечения тех или иных заболеваний, мы в первую очередь подразумеваем сохранение трудоспособности и социальной активности пациента. Насколько это реально, если речь идет о раке почки?**

– Сегодня есть все основания утверждать, что разработка и внедрение новых методов лечения позволили не только улучшить результаты лечения онкоурологических пациентов, но и достичь определенных социально значимых результатов. Так, еще недавно при почечно-клеточном раке (ПКР) золотым стандартом была нефрэктомия. Тенденция рассматривать процесс хирургического лечения сквозь призму органосохраняющей тактики позволила нам предложить новый подход – резекцию почки с опухолью.

С чем это связано? Ведь, казалось бы, нефрэктомия выполняется технически проще, чем другие хирургические вмешательства, а значит, сокращается продолжительность операции и снижается риск развития осложнений. Но здесь следует вспомнить, что в перечень основных инвалидизирующих заболеваний входит не только рак почки, но и хроническая почечная недостаточность.

Нефрэктомия – эффективный метод, если мы говорим о лечении ПКР, но ведь важно учитывать отдаленные последствия проведения подобной операции. Продолжительные наблюдения показали, что впоследствии такие больные чаще всего умирают именно от хронической почечной недостаточности. Так или иначе, продолжительность их жизни сокращается, и это уже связано не столько с онкологическим заболеванием, сколько с отдаленными результатами его лечения. Внедрение метода резекции почки с опухолью стало ключом к решению этой проблемы. Современные технологии визуализации позволяют определять даже небольшие опухоли почки, подробно исследовать особенности их локализации и в итоге выполнять органосохраняющие вмешательства.

Научные исследования показали, что нефрэктомия и резекция почки равнозначны с точки зрения онкологической эффективности, то есть резекция обеспечивает необходимый радикализм. В настоящее время в нашей клинике при ПКР выполняется больше органосохраняющих операций, чем нефрэктомий. Безусловно, когда опухоль поражает всю почку – у нас нет выбора, но таких больных становится все меньше. Это связано с развитием методов ранней диагностики, формированием онкологической настороженности среди врачей первичного звена, активным информированием общества.

Кроме того, в нашей клинике разработаны оригинальные подходы к проведению резекций почки, которые выгодно отличаются от зарубежных. В первую очередь это касается расширения показаний к проведению резекции. Согласно мировым стандартам сохранение органа считается допустимым только в тех случаях, когда общий объем опухоли не превышает 3–5 см. По нашему мнению, показания к проведению органосохраняющей операции должны основываться на объеме функционирующей паренхимы почки, а не только на размере и расположении опухоли. На протяжении последних восьми лет, принимая решение о хирургическом вмешательстве, мы рассматриваем не столько величину опухоли, сколько размер не пораженной опухолью почки. Если на стороне поражения объем функционирующей паренхимы составляет 55% и более, подтверждено отсутствие тромба в почечной вене и гематурии в анамнезе – мы проводим резекцию почки вне зависимости от объемов опухоли. Это технически более сложная операция, но мы обладаем необходимыми знаниями и возможностями для ее выполнения. В итоге большинству пациентов, проходящих лечение в нашем центре, удается избежать нефрэктомии. Недавно мы провели ретроспективный анализ историй болезни 500 пациентов с ПКР, получивших лечение в нашей клинике, и показали, что наш подход позволяет увеличить число резекций почки ровно в два раза, заменив ими нефрэктомии.

В зависимости от локализации опухоли, ее размеров и глубины прорастания в почку хирургическое вмешательство производится либо открытым доступом, либо лапароскопически. Очень важный аспект связан с остановкой кровообращения в почке во время операции. В мировой практике используют этот подход, считая его допустимым, но перекрытие кровотока означает, по сути, инфаркт органа, что неизбежно влияет на его функционирование в будущем. Практика показывает, что впоследствии почка, перенесшая инфаркт, постепенно прекращает функционировать. Чтобы предотвратить этот процесс, мы разработали оригинальную методику создания локальной ишемии в месте резекции опухоли. Это позволяет провести резекцию при сохранном кровотоке в тех участках почки, которые не поражены опухолью.

Изучение отдаленных результатов резекции почки с опухолью подтвердило эффективность этого метода. Причем основное преимущество состоит в увеличении продолжительности жизни пациентов, у которых удалось провести резекцию, по сравнению с больными, перенесшими нефрэктомия. Это в первую очередь обусловлено сохранением максимального количества функционирующей паренхимы почки и профилактикой хронической почечной недостаточности. Кроме того, если речь идет о раке почки с метастазами, как правило, выполняется удаление почки с целью предотвращения кровотечений, болевого синдрома и других осложнений рака почки.

В этих случаях мы одни из первых в мире начали выполнять циторедуктивную нефрэктомия при метастатическом ПКР, потому что максимальное сохранение функции почек расширяет возможности лечения, повышает эффективность и улучшает переносимость таргетной, иммунной или химиотерапии, направленной на борьбу с метастатическим заболеванием.

Сегодня в нашей клинике выполняется более 250 операций на почке в год, что сопоставимо по объемам лишь с отдельными крупнейшими клиниками Европы. Все наши специалисты проходили стажировку за рубежом, хорошо ориентированы в выполнении стандартных зарубежных методик – именно это позволило нам усовершенствовать существующие методы. В итоге общие результаты хирургического лечения за последние годы заметно улучшились. Так, показатель пятилетней выживаемости пациентов, успешно прооперированных по поводу ПКР, достигает 100%. Частота рецидивов после резекции почки составляет менее 2% (10 случаев из 600 операций), тогда как, по данным зарубежных источников, этот показатель колеблется в пределах 2–6%.

Частота послеоперационных осложнений, развивающихся вследствие резекции почки, в частности образования мочевого свища, составляет около 2% (по сравнению с 4% по данным зарубежных авторов). Выявлено уменьшение риска развития осложнений связано с совершенствованием оперативной техники, в частности с сохранением кровотока в почке во время операции, а также использованием специфической методики наложения швов.

Кроме того, в нашей клинике используется методика fast track хирургии, позволяющая сократить количество койко-дней. Проведение хирургического вмешательства без дренирования послеоперационной раны, с использованием сочетанной общей и эпидуральной анестезии, возможностью длительного эффективного обезболивания на протяжении всей операции с переходом на послеоперационный период, обезболивание исключительно ненаркотическими анальгетиками и ранняя активизация больного позволяют сократить пребывание пациента в клинике до трех дней. Это значимое достижение и с точки зрения подготовки клиники к внедрению страховой медицины.

Очевидно, что ощутимые социальные последствия может дать только масштабное внедрение новых методов хирургического лечения. В Украине наша клиника стала первой, где был внедрен такой подход; без преувеличения, мы инициировали в нашей стране движение к органосохраняющей хирургии в онкоурологии. Не могу сказать, что резекции почки в настоящее время проводятся в каждом онкологическом центре Украины, но многие из них уже успешно практикуют данный подход. Сохранение обеих работающих почек обеспечивает пациенту нормальную трудоспособность и социальную активность – и это огромное достижение, в том числе с экономической точки зрения.

? **Как влияет на результаты лечения ПКР развитие нехирургических методов?**

– В дополнение к хирургическому лечению сегодня существует эффективная химиотерапия. Так, появились эффективные препараты, позволяющие уничтожать метастазы ПКР даже в случаях их присутствия у пациента в легких. Значительные перспективы связаны с развитием таргетной терапии. Есть основания рассчитывать, что применение неoadъювантной таргетной терапии при ПКР дополнительно расширит показания к проведению резекций почки. Предполагается, что этот подход позволит уменьшить размер крупных опухолей, тем самым сохраняя функциональную активность паренхимы и позволяя впоследствии провести органосохраняющую операцию. Сегодня наш центр – один из первых, где проводится изучение возможностей применения таргетной терапии в неoadъювантном режиме. Мы активно работаем в этом направлении и уже накопили большой материал для анализа.

? **Наверное, даже если говорить об онкологии в целом, одной из самых инвалидизирующих операций является цистэктомия. Какие перспективы у таких пациентов?**

– При инвазивном раке мочевого пузыря стандартом лечения является радикальная цистэктомия и создание нового искусственного мочевого пузыря. Эта операция предусматривает сохранение естественного акта мочеиспускания. Ранее проводились (а в некоторых клиниках выполняются даже до сих пор) вмешательства, предусматривающие цистэктомию с выведением мочеточников на кожу, неконтролируемым истечением мочи и тяжелой инвалидизацией пациентов. Начиная с 1993 года вначале на базе Института урологии, а затем в Национальном институте рака мы начали внедрение хирургических методов, при которых после удаления мочевого пузыря формируется новый резервуар из сегмента тонкого кишечника, выполняется его анастомоз с мочепускающим каналом и мочеточниками – в результате у пациента сохраняется нормальный пассаж мочи от почек до искусственного пузыря и естественное мочеиспускание. В нашей клинике были разработаны и совершенствовались разные варианты проведения таких хирургических вмешательств, а также были выбраны и популяризованы наиболее эффективные из мировой практики.

Сегодня широкое использование таких операций требует пересмотра существующих показаний к присвоению группы инвалидности. Ранее после удаления больного мочевого пузыря (цистэктомии) он становился однозначным и несомненным инвалидом I группы, а операция рассматривалась как калечащая. Сегодня пациент, у которого было выполнено реконструктивное вмешательство, сохраняет высокое качество жизни, трудоспособность и социальную активность.

Отмечу, что и эта проблема шире, чем кажется. Отдельной актуальной клинической задачей, в которой достигнуты успехи, является проведение реконструктивных хирургических вмешательств у женщин с поражениями мочевого пузыря, вызванными осложнениями лучевой терапии гинекологического рака либо механическими повреждениями. Так, облучение области малого таза может приводить к развитию свища в мочевом пузыре, изменению размеров органа, развитию двустороннего уретерогидронефроза. Еще недавно это приводило к инвалидизации, необходимости формирования нефростомы. Сейчас в нашей клинике разработаны и выполняются хирургические вмешательства, позволяющие сформировать из тканей кишечника не только искусственный мочевой пузырь, но и мочеточники, восстанавливая нормальное отведение мочи. Конечно, это сложные обширные хирургические вмешательства, но в итоге они приводят к колоссальным результатам и для больного, и для нашего государства в целом. Уже сегодня могут быть пересмотрены прежние критерии, согласно которым определяются ограничения жизнедеятельности при раке почки и мочевого пузыря, а соответственно – показания к инвалидности.

Подготовила Катерина Котенко

Левофлоксацин в урології: огляд сучасних рекомендацій

Фторхінолони зберігають провідну роль у лікуванні інфекцій сечових шляхів (ІСШ). Серед антибіотиків цього класу найчастіше застосовується левофлоксацин – І-ізомер офлоксацину. Левфлоксацин входить до переліку життєво необхідних ліків Всесвітньої організації охорони здоров'я і при багатьох інфекційних захворюваннях є антибіотиком вибору. Уперше левофлоксацин був схвалений Управлінням з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) в 1996 р., сьогодні доступні генеричні версії препарату. В урологічній практиці левофлоксацин застосовується для лікування неускладнених і ускладнених ІСШ, бактеріального простатиту, неспецифічного уретриту та деяких видів специфічних уретритів (викликаних інфекціями, що передаються статевим шляхом), орхіту й епідидиміту, а також з метою періопераційної профілактики.

Спектр активності і фармакокінетика

Як і всі фторхінолони, левофлоксацин проявляє бактерицидний ефект за рахунок пригнічення двох ферментів класу топоізомераз – ДНК-гірази (топоізомерази II) та топоізомерази IV, що супроводжується порушенням процесів формування, росту й поділу бактеріальної клітини і її загибелі. Левфлоксацин має широкий спектр антимікробної активності, який включає аеробні грампозитивні (*Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus et saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*), аеробні грамнегативні (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*) та інші мікроорганізми (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* та ін.).

Фармакокінетичні параметри лікарських форм для перорального прийому і парентерального введення практично не відрізняються, завдяки чому можливе ефективне використання препарату за ступеневою схемою. При пероральному прийомі левофлоксацин швидко та практично повністю всмоктується. Біодоступність становить 99% і не залежить від прийому їжі. Левфлоксацин характеризується невисоким ступенем зв'язування з білками плазми – 30-40%. Він має великий об'єм розподілу, накопичується в багатьох органах і тканинах, у тому числі в паренхімі нирок та передміхуровій залозі. Концентрації, що створюються в тканинах, у кілька разів перевищують мінімальну інгібуючу концентрацію для потенційних збудників.

Левфлоксацин елімінується переважно із сечею (84%), у якій створюються високі концентрації, достатні для пригнічення чутливої мікрофлори (для порівняння: рівень екскреції із сечею ципрофлоксацину становить 43%, моксифлоксацину – лише 20%). Тривала циркуляція препарату в організмі в терапевтичних концентраціях дозволяє застосовувати його 1 раз на добу.

Резистентність до левофлоксацину, пов'язана зі спонтанними мутаціями, зустрічається порівняно рідко. Незважаючи на наявність перехресної стійкості між левофлоксацином та іншими фторхінолонами, деякі мікроорганізми, стійкі до хінолонів, можуть проявляти чутливість до левофлоксацину.

Гострий неускладнений цистит

При гострому неускладненому циститі використання антибіотикотерапії рекомендовано на тій підставі, що у жінок, які отримували антибіотики, клінічна ефективність досягалася значно частіше порівняно з плацебо.

Вибір препарату для емпіричної терапії має здійснюватися не лише на підставі актуальної чутливості збудників циститу в конкретному регіоні, а й залежно від здатності тих чи інших препаратів проникати в тканини. Так, зокрема, фосфоміцину триметамол виділяється із сечею в незмінененому вигляді і створює в ній високі концентрації, проте не проникає в слизові оболонки сечових шляхів, тоді як фторхінолони здатні достатньою мірою накопичуватися

в уротелії. З огляду на здатність основних збудників циститу проникати в слизові оболонки сечових шляхів застосування фторхінолонів є більш доцільним при циститах з ознаками деструкції тканин (наприклад, при геморагічному циститі), а також коли пацієнт починає лікування не в перші дні розвитку запального процесу, і, відповідно, існує більш висока ймовірність проникнення збудників в уротелій.

У жінок з неускладненим циститом, що не мають супутньої патології (за винятком вагітних), левофлоксацин може призначатися як альтернативний препарат по 250 мг перорально протягом 3 днів (EAU, 2015).

Уретрит

З терапевтичної та клінічної точок зору слід диференціювати гонорейний уретрит від неспецифічного запалення уретри (останнє зустрічається частіше). Збудниками уретриту можуть бути *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* і *Trichomonas vaginalis*.

При гонорейному уретриті левофлоксацин може застосовуватися у якості альтернативної схеми 250 мг перорально однократно (CDC, 2013). При неспецифічному уретриті левофлоксацин у дозі 500 мг 1 раз на добу впродовж 7 днів є другою лінією терапії (EAU, 2015).

Гострий неускладнений пієлонефрит

Спектр і чутливість уропатогенів – збудників неускладнених пієлонефритів не відрізняються від таких при неускладнених циститах.

Згідно із сучасними рекомендаціями EAU препаратами вибору при амбулаторному лікуванні гострого неускладненого пієлонефриту легкої та середньої тяжкості залишаються пероральні фторхінолони з тканинним накопиченням – левофлоксацин і ципрофлоксацин. Як препарат для емпіричної терапії левофлоксацин має перевагу перед ципрофлоксацином, що зумовлено більш широким спектром антибактеріальної активності. Так, на відміну від ципрофлоксацину левофлоксацин має високу ефективність щодо грампозитивних коків – збудників агресивних, абсцедуючих форм пієлонефриту. Крім того, в умовах амбулаторного лікування пієлонефриту прийом левофлоксацину 1 раз на добу дозволяє забезпечити кращий комплаєнс і, відповідно, максимальну ефективність терапії.

При легкому та середньої тяжкості гострому неускладненому пієлонефриті у якості стартової емпіричної антимікробної терапії призначається левофлоксацин перорально 500 мг 1 раз на добу протягом 7-10 днів або 750 мг 1 раз на добу впродовж 5 днів (EAU, 2015).

При неускладненому пієлонефриті тяжкого перебігу (з нудотою і блюванням, лихоманкою та вираженою інтоксикацією), коли пацієнт не може приймати препарати перорально, терапія спочатку проводиться парентеральним антибіотиком. Пацієнти з подібним перебігом пієлонефриту обов'язково мають бути госпіталізовані й отримувати інфузійну терапію.

При тяжкому гострому неускладненому пієлонефриті у якості стартової емпіричної антимікробної терапії призначається левофлоксацин парентерально 250, 500 або 750 мг 1 раз на добу (застосування дози 250 мг вивчалася, проте експерти рекомендують призначати більш високі дози). Після покращення стану пацієнта можна перевести на пероральний левофлоксацин 500 або 750 мг 1 раз на добу до завершення 1-2-тижневого курсу лікування (EAU, 2015).

Хронічний цистит і пієлонефрит

У пацієнтів із хронічним або рецидивуючим циститом або пієлонефритом діагноз має бути підтверджений за допомогою бактеріологічного дослідження сечі з визначенням чутливості збудника. На підставі його результатів призначається відповідна антимікробна терапія. У більшості випадків уропатогени, що ідентифікуються у таких хворих, є чутливими до левофлоксацину.

Антимікробна профілактика може призначатися тривало (1 раз на добу, 1 раз на тиждень протягом 3-6 міс або у вигляді однократної посткоїтальної дози).

У невагітних жінок з неускладненим рецидивом циститу можливі самостійні діагностика і призначення короткочасного курсу антибіотикотерапії (левофлоксацин 250 мг 1 раз на добу протягом 3 днів) (EAU, 2015).

Простатит

Традиційно термін «простатит» включає як гострий, так і хронічний бактеріальний простатит з доведеним інфекційним походженням. Під поняттям «простатичний синдром» або його більш сучасним синонімом «синдром хронічного тазового болю» розуміють стан, при якому не вдається виявити інфекційний агент і який вважається багатофакторною патологією. В етіології гострого бактеріального простатиту провідними патогенами є бактерії сімейства *Enterobacteriaceae*, особливо *E. coli*. Іншими патогенами з доведеною значущістю є *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* і *Pseudomonas aeruginosa*.

Призначення антибактеріальної терапії при гострому бактеріальному простатиті є життєво необхідним. Це зумовлено тяжкістю зазначеної патології, яка супроводжується гіпертермією, інтенсивним локалізованим болям і вираженою загальною симптоматикою.

При гострому бактеріальному простатиті левофлоксацин є препаратом вибору. Рекомендовано парентеральне введення бактерицидних лікарських засобів у високих дозах; після зниження температури тіла і нормалізації показників інфекційного процесу можливий перехід на пероральний левофлоксацин. Загальна тривалість терапії має становити 2-4 тиж (EAU, 2015).

У пацієнтів із хронічним бактеріальним простатитом спектр патогенів більш широкий. Значущість внутрішньоклітинних збудників, таких як *C. trachomatis*, є невизначеною. У пацієнтів з імунодефіцитом або ВІЛ-інфекцією простатит може бути зумовлений мікобактерією туберкульозу і *Candida spp.*

При хронічному бактеріальному простатиті левофлоксацин є препаратом вибору на підставі фармакокінетичних властивостей, профілю безпеки та антибактеріальної активності проти грамнегативних патогенів, у тому числі *P. aeruginosa*. Крім того, левофлоксацин активний проти грампозитивних і атипичних патогенів, таких як *C. trachomatis* та *M. genitalium*. Антибактеріальна терапія має тривати 4-6 тижнів після встановлення діагнозу. Необхідні відносно високі дози антибіотика, рекомендується пероральна терапія (EAU, 2015).

Орхіт і епідидиміт

Епідидиміт – запальне захворювання придатка яєчка, що виявляється болям і набряком. Практично завжди це односторонній процес з гострим початком. У деяких випадках при поширенні запального процесу на яєчка розвивається епідидимоорхіт. Водночас при орхіті вірусного генезу найчастіше до запального процесу втягуються придатки яєчок.

Орхіт і епідидиміт класифікуються як гострий або хронічний залежно від ступеня вираження клінічних проявів на початку захворювання та його клінічного перебігу. У 15% випадків у пацієнтів з гострим епідидимітом спостерігається хронізація процесу. Хронічне запалення яєчок може призвести до їх атрофії і порушення сперматогенезу.

Як правило, неспецифічний епідидиміт і епідидиміт, зумовлений захворюваннями, що передаються статевим шляхом, виникають унаслідок поширення інфекції з уретри або сечового міхура. Епідидимоорхіт також спостерігається при таких інфекційних захворюваннях, як туберкульоз, сифіліс, бруцельоз та криптококоз.

Згідно з результатами досліджень антибактеріальні препарати групи фторхінолонів мають здатність добре проникати в тканину яєчка і його придатка. Антибактеріальні лікарські засоби при епідидиміті й орхіті призначають емпірично, ґрунтуючись на тому, що у молодих сексуально активних чоловіків провідним етіопатогеном є *C. trachomatis*.

При орхіті та епідидиміті препаратами вибору є фторхінолони з активністю проти *C. trachomatis*, такі як левофлоксацин (EAU, 2015).

Періопераційна антибактеріальна профілактика

Метою періопераційної профілактики є зменшення ймовірності розвитку інфекції, пов'язаної з хірургічним втручанням. Потреба в профілактиці залежить від типу втручання та індивідуального ризику для кожного пацієнта. Необхідно враховувати наявність факторів ризику, таких як синдром хронічної втоми, обмінні порушення (діабет), імуносупресія, незадовільні умови проведення операції, повторна операція тощо. Найчастішими збудниками нозокоміальних ІСШ і ранової інфекції є *E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.* і *Candida spp.*

Левфлоксацин відповідає критеріям антибіотика, що може застосовуватися у періопераційній профілактиці. З цією метою левофлоксацин призначається однократно перорально перед операцією або парентерально під час втручання (EAU, 2015).

Левфлоксацин – сучасний фторхінолон з високою клінічною та мікробіологічною ефективністю, доброю переносимістю й низькою токсичністю. Завдяки своїм унікальним властивостям він є препаратом вибору для лікування широкого спектра урологічної патології.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Олександр Грек

Цефіікс

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 штамми сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, що стійкі до дії антибіотиків, які традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань¹.
- Може використовуватися на пероральному етапі ступеневої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації³.

1. И.П. Фомина, Л.Б. Смирнова. Современное значение орального цефалоспорины III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.
2. НА. Коровина, Э.Б. Мумладзе, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова, В.И. Свиницкая. 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: діюча речовина: цефіксим; 1 капсула містить цефіксиму (у формі тригідрату) 400 мг; 5 мл суспензії містять цефіксиму (у формі тригідрату) 100 мг. Лікарська форма. Капсули; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактеріальної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або у разі ризику неефективності лікування; інфекції нижніх дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт та загострення хронічного бронхіту); інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистоуретрит, неускладнений пієлонефрит). Клінічно ефективний при лікуванні інфекцій, спричинених найчастішими патогенними мікроорганізмами, включаючи *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Haemophilus influenzae* (бета-лактамазопозитивні та -негативні), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (бета-лактамазопозитивні та -негативні) та *Enterobacter species*. Має високий ступінь стабільності у присутності бета-лактамаз. Більшість штамів ентерококів (*Streptococcus faecalis*, *Streptococci* групи D) та *Staphylococci* (зокрема коагулазопозитивні, коагулазонегативні та метициліностійкі штамми) стійкі до цефіксиму. Крім того, більшість штамів *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes* та *Clostridia* стійкі до цефіксиму. Протипоказання. Підтверджена гіперчутливість до антибіотиків групи цефалоспоринів або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до пеніцилінів: порфірія. Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, у разі необхідності – 14 днів. При інфекціях, спричинених *Streptococcus pyogenes*, курс лікування має бути не менше 10 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні. Дорослі та діти віком від 12 років з масою тіла більше 50 кг: рекомендована доза становить 400 мг 1 раз на добу. Для лікування неускладнених уретральних або цервікальних гонококових інфекцій рекомендується одноразова доза 400 мг. Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок та скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»). Дозування при нирковій недостатності: цефіксим слід з обережністю призначати пацієнтам з нирковою недостатністю. Доза коригується з урахуванням кліренсу креатиніну (КК). Якщо КК більший або 60 мл/хв, призначати стандартну дозу, якщо КК 21–60 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі – 75 % від стандартної дози з збереженням інтервалів між застосуванням, якщо КК менше 20 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, призначати ½ стандартної дози з збереженням інтервалів між застосуванням. Ні гемодіаліз, ні перитонеальний діаліз не видаляють значущої кількості цефіксиму з організму. Передозування. Симптоми: посилення проявів побічних реакцій, таких як: запаморочення, нудота, блювання, діарея. Лікування: промивання шлунка, застосування антигістамінних засобів і глюкокортикоїдів; оксигенотерапія. Гемодіаліз або перитонеальний діаліз лише незначною мірою сприяють виведенню цефіксиму з організму. Терапія симптоматична. Специфічних антидотів для лікування передозувань немає. Побічні реакції. Побічні реакції, спричинені цефіксимом, незначні та виникають рідко. Можливі такі порушення: з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, дисфорія, гіперактивність. З боку органів слуху та вестибулярного апарату: втрата слуху. З боку дихальної системи: диспное. З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинфілія, гранулоцитопенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпопротромбінемія (кровотечі та синці без видимих причин), тромбоз, підвищення тромбоцитозу та протромбінного часу, агранулоцитоз. З боку травного тракту: спазми у шлунку та кишечнику, біль у животі, діарея, нудота, блювання, кандидоз слизової оболонки рота, псевдомембранозний коліт, сухість у роті, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, у поодиноких випадках – стоматит, глосит. З боку обміну речовин і харчування: анорексія. З боку гепатобіліарної системи: гепатит, холестаза, транзиторне підвищення активності трансаміназ печінки та лужної фосфатази, гіпербілірубінемія, холестатична жовтяниця, іктеричність склер, іктеричність шкіри. З боку нирок та сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність, включаючи інтерстиціальний нефрит у якості основного патологічного стану, гематурія. З боку імунної системи та з боку шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, включаючи: висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, анафілактичні реакції; реакції, подібні до сироваткової хвороби; медикаментозний висип з еозинфілією та системними проявами (DRESS); набряк обличчя, гіперемія шкіри, кропив'язка, мультиформна еритема або синдром Стівенса-Джонсона, сироваткова хвороба, пурпура, артралгія, гарячка, макулопапульозні та везикулопапульозні висипання, грибовий дерматит, злучення епітелію, сухість шкіри, випадання волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз. Інфекції та інвазії: вагінальні кандидози (вагінальний свербіж або виділення). Випадки діареї після застосування цефіксиму можуть бути пов'язані із *Clostridium difficile*. Дані лабораторних показників: більшість лабораторних змін транзиторні та не мають клінічного значення. Можливі підвищення сечовини крові, підвищення сироваткового креатиніну, хібно-позитивні результати тесту Кумбса, також можлива позитивна реакція на кетони у сечі в тестах із застосуванням нітропрусида, але не з нітроферіціанідом. Прийом цефіксиму може призводити до хібно-позитивних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, зміни показників печінкових та ниркових проб. Загальні розлади: підвищене потовиділення, підвищена втомлюваність, слабкість, запалення слизових оболонок. * Діарея зазвичай пов'язана із застосуванням препарату у вищих дозах. Повідомляти про випадки діареї, від помірної до тяжкої, у такому випадку припинення терапії є виправданим. При виникненні тяжкої діареї застосування цефіксиму слід припинити.

Р.л.: UA/4151/02/01, UA/4151/01/01

 **МЕГАКОМ**
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, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

XC201602

Цефиксим в лечении инфекций мочевых путей

Инфекции мочевых путей (ИМП) являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний и самыми распространенными нозокомиальными инфекциями. Основу лечения ИМП составляет антибактериальная терапия, направленная на устранение клинических симптомов инфекции, эрадикацию возбудителей, профилактику рецидивов и осложнений. В ряду antimicrobных препаратов, применяемых в лечении инфекций в урологии, одно из ведущих мест занимает цефиксим, являющийся во многих случаях препаратом выбора для эмпирической терапии.

Неосложненные ИМП более чем в 95% случаев вызываются одним микроорганизмом, наиболее часто – представителем семейства *Enterobacteriaceae*. Основным возбудителем остается *Escherichia coli* – 80-90%, значительно реже определяются *Klebsiella spp.* (4-6%), *Staphylococcus saprophyticus* (3-5%), *Proteus mirabilis* и др. При осложненных ИМП (у пациентов с obstructивными уропатиями, тяжелыми сопутствующими заболеваниями и т.п.) частота выделения *E. coli* несколько меньше (40-60%), могут встречаться другие патогены – энтерококки, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.* Спектр возбудителей ИМП, а также их чувствительность имеют решающее значение при выборе антибиотика для эмпирической терапии.

Традиционно применявшиеся при ИМП аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин) и триметоприм/сульфаметоксазол в настоящее время утратили свою актуальность из-за высокого уровня резистентности к ним основных уропатогенов. Так, в недавно завершившемся многоцентровом исследовании ДАРМИС было установлено, что резистентность кишечной палочки к ампициллину составляет 41%, к триметоприму/сульфаметоксазолу – 72%, при этом сохраняется высокая чувствительность к фосфомицину, нитрофурантоину и цефалоспорином III поколения.

Общевойсковой тенденцией является рост резистентности *Enterobacteriaceae* к фторхинолонам, причем в некоторых странах уровень устойчивости превышает 30%. Это обусловлено широким применением антибиотиков этой группы при различных инфекциях, а также распространением специфического клона *E. coli* – ST131-N30.

Фосфомицин стабильно демонстрирует высокую активность *in vitro* в отношении основных уропатогенов (до 100% чувствительных штаммов), однако его микробиологическая и клиническая эффективность может быть значительно ниже.

Значимой резистентности к нитрофурантоину пока что не наблюдается, тем не менее из-за очень низкого проникновения в ткани он не рекомендуется для лечения простатита и пиелонефрита.

Учитывая последние тенденции относительно резистентности уропатогенов, в лечении ИМП возрастает роль цефиксима – полусинтетического цефалоспорином III поколения для перорального применения. Препарат активен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (включая *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, *Providencia rettgeri*, *Neisseria gonorrhoeae*) и обладает высокой устойчивостью к β-лактамазам.

Цефиксим хорошо проникает в органы и ткани, а в моче создает концентрации, во много раз превышающие минимальные ингибирующие концентрации для большинства возбудителей ИМП. Значимым преимуществом цефиксима является режим приема 1 раз в сутки, что обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению. Отдельно следует подчеркнуть высокую безопасность

цефиксима, подтвержденную результатами клинических испытаний, выполненными более чем у 40 тыс. пациентов, в том числе постмаркетинговых исследований, включивших более 35 тыс. больных.

На сегодня накоплена достаточная доказательная база эффективности цефиксима в лечении ИМП.

В несравнимом пилотном исследовании с участием 154 женщин с острым неосложненным циститом клиническая эффективность цефиксима (200 мг 2 раза в сутки) составила 98,9%, бактериологическая – 97,9% (M. Togashi et al., 1989). В другой аналогичной работе (92 пациентки) указанные параметры были схожими – 98 и 93% соответственно (T. Sonoda et al., 1989).

В проспективном рандомизированном исследовании, выполненном в Испании, участвовали 144 женщины в возрасте 18-75 лет, страдавшие острым неосложненным пиелонефритом. Первая группа (72 пациентки) получала лечение цефтриаксоном в дозе 1 г/сут. 72 больным второй группы после стартового введения цефтриаксона 1 г внутривенно продолжали лечение цефиксимом в дозе 400 мг/сут. По окончании терапии клиническое излечение отмечено у 91 и 92% пациенток соответственно, бактериологическое – у всех участниц (M. Sanchez et al., 2002).

В исследовании В.В. Рафальского и соавт. (2008) продемонстрирована высокая активность цефиксима в отношении штаммов уропатогенной *E. coli* по сравнению с ципрофлоксацином. Частота выявления чувствительных штаммов составила 98,9 и 88,9% соответственно. При этом МПК₉₀ в отношении *E. coli* для цефиксима оказалась существенно ниже, чем для ципрофлоксацина, – 0,5 и 6,4 мг/мл соответственно. Авторы делают вывод о том, что цефиксим может рассматриваться как один из препаратов выбора для терапии внебольничных ИМП.

В исследовании, проведенном в Германии и включившем 80 женщин в возрасте 18-35 лет с неосложненными ИМП, в результате однократного приема цефиксима 400 мг, офлоксацина 200 мг, триметоприма/сульфаметоксазола 960 мг или плацебо бактериологическое излечение достигнуто в 89,4; 89,4; 84,2 и 26,3% случаев соответственно (H.W. Asbach et al., 1991).

В двойном слепом многоцентровом исследовании A. Igarani и соавт. сравнивали эффективность цефиксима и амоксициллина у 565 больных с неосложненными ИМП. Клиническая эффективность цефиксима отмечена в 90% случаев, амоксициллина – в 83%, бактериологическая эрадикация – в 92 и 84% случаев соответственно.

В исследовании W.W. Но и соавт. приняли участие 45 пациентов с осложненными ИМП. Первая группа (n=23) получала цефтибутен в дозе 400 мг/сут, вторая группа (n=22) – цефиксим 400 мг/сут. Лечение продолжалось от 10 до 14 дней. Показатели клинической (78,3 и 77,3%) и бактериологической (52,2 и 63,3%) эффективности существенно не различались.

Значимым преимуществом цефиксима является возможность его назначения при переходе на пероральный прием в рамках ступенчатой антибиотикотерапии. В исследовании французских авторов, включившем 95 больных

с тяжелыми инфекциями верхних мочевых путей, сопоставляли эффективность двух терапевтических схем: цефтриаксон 2 г/сут внутривенно в течение 4 дней, затем 1 г/сут внутримышечно или внутривенно на протяжении 11 дней; цефтриаксон 2 г/сут внутривенно в течение 4 дней с последующим переходом на цефиксим 400 мг/сут на протяжении 11 дней. Клиническое выздоровление по завершении лечения наблюдали у 47 из 48 больных на фоне применения цефтриаксона и у 44 из 47 пациентов, получавших ступенчатую терапию, включающую цефиксим, без статистически значимой разницы между группами.

В.В. Галкин и соавт. (2012) провели проспективное рандомизированное клинико-экономическое исследование эффективности 5-дневных курсов терапии цефиксимом и ципрофлоксацином у 104 пациенток с острым неосложненным циститом. Эрадикация уропатогенов на 2-м визите (8-й день) отмечалась в 95,9; 55,6 и 71,4% случаев у пациенток из группы 1 (цефиксим), группы 2а (ципрофлоксацин 250 мг 2 раза в сутки) и группы 2б (ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки) соответственно. При этом коэффициент «стоимость/эффективность» был наиболее выгодным в группе цефиксима.

Исследование эффективности и переносимости цефиксима при пиелонефрите у беременных предусматривало детальное изучение этого препарата у госпитализированных пациенток (в сравнении с цефотаксимом) и у больных, находящихся на амбулаторном лечении. Госпитализированные беременные с пиелонефритом средней степени тяжести были рандомизированы в две группы по 15 пациенток в каждой: первая группа получала цефиксим 400 мг внутрь 1 раз в сутки, вторая – цефотаксим внутримышечно по 1 г 2 раза в сутки. Курс лечения – 12 дней. Эффективность проводимой терапии в обеих группах составила 93,3%. Анализ минимизации стоимости показал, что цефиксим при равной и высокой клинической эффективности и безопасности имеет отчетливые экономические преимущества по сравнению с цефотаксимом в лечении пиелонефрита у госпитализированных беременных.

В исследовании О.И. Карпова и соавт. (2005) продемонстрирована высокая клиническая и бактериологическая эффективность цефиксима при назначении в дозе 400 мг/сут в течение 6 дней в амбулаторных условиях у беременных с неосложненным пиелонефритом и слабовыраженными проявлениями интоксикации.

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о высокой эффективности цефиксима при пиелонефритах у детей (P. Bloomfield, E. Hodson, J. Craig, 2005). Анализ исследований, охвативших 2812 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, показал, что антибиотик не только имеет высокий клинический и бактериологический рейтинг, но и предупреждает рецидивы заболевания. При тяжелых процессах цефиксим можно включать в схемы ступенчатой терапии после 3-4-дневного внутривенного введения других антибиотиков. Эффективность цефиксима при пиелонефритах у детей составляет не менее 92% и не отличается от таковой при использовании более дорогостоящих

цефалоспоринов (F. Gok, A. Duzova, E. Baskin et al., 2001). Надежность эрадикационного эффекта цефиксима продемонстрирована и у взрослых больных с инфекцией мочевой системы (F.W. Goldstein, 2000).

На высокую эффективность цефиксима в лечении ИМП указывается в исследовании С.В. Кушниренко, Д.Д. Иванова (2007). В исследовании принимали участие 60 детей – 20 пациентов с острым неосложненным пиелонефритом в активной стадии, без нарушения функции почек, 20 больных с хроническим неосложненным пиелонефритом в активной стадии, без нарушения функции почек и 20 пациентов с хроническим циститом в стадии обострения. Клинико-лабораторная эффективность применения Цефиксима была оценена как высокая у 95% детей с острым пиелонефритом и у 90% пациентов с хроническим циститом и пиелонефритом, у остальных детей эффективность лечения соответствовала критериям удовлетворительных результатов. При этом авторы отмечают, что представители грамотрицательной флоры проявили высокую чувствительность к цефиксиму: *E. coli* – 100%, *Enterobacter spp.* – 98%, *K. pneumoniae* – 93%. При этом 84% штаммов *P. mirabilis*, 85% – *S. aureus* и 84% – *P. aeruginosa* также были чувствительны к цефиксиму.

В многоцентровом рандомизированном исследовании, включившем 306 детей в возрасте от 1 мес до 2 лет с ИМП и лихорадкой, продемонстрирована высокая эффективность цефиксима как в монотерапии, так и в качестве перорального компонента ступенчатой антибактериальной терапии после 3-дневного лечения цефтриаксоном. Стерильность мочи была достигнута через 25 и 24 ч от начала терапии соответственно. Через 6 мес после окончания лечения клинические и микробиологические симптомы рецидива инфекции наблюдались в 5,3 и 8,5% случаев соответственно (A. Hoberman et al., 1999).

В руководстве Европейской ассоциации урологов (EAU, 2015) цефиксим рекомендуется применять при остром неосложненном цистите, остром неосложненном пиелонефрите, остром бактериальном простатите, остром эпидидимите, тяжелых и осложненных ИМП (в том числе после трансплантации почки), фебрильных неосложненных ИМП у детей, а также для периоперационной антибиотикопрофилактики.

Цефиксим может применяться при нарушении функции почек: у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 20 мл/мин используется обычная доза препарата, при клиренсе креатинина < 20 мл/мин – половинная суточная доза.

В педиатрической урологии цефиксим в форме суспензии может назначаться детям с 6-месячного возраста. Препарат считается безопасным для применения в период беременности (категория В по классификации FDA).

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности и безопасности цефиксима в лечении ИМП. В условиях растущей резистентности уропатогенов к другим антибактериальным агентам цефиксим может рассматриваться в качестве препарата выбора для стартовой эмпирической терапии широкого спектра ИМП.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил Александр Грек



Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології і нирковозамісної терапії
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Оновлення 2015 року в лікуванні інфекцій сечових шляхів у дітей

Навесні 2015 р. Європейська асоціація урологів (EAU) оновила фахові настанови щодо лікування інфекцій сечових шляхів (ІСШ) у дітей. Декілька нових положень вносять зміни в тактику ведення дітей, що страждають на ІСШ. Тому вважаємо за потрібне зробити акцент на окремих твердженнях і можливостях їх пристосування до умов належної практики в Україні.

ІСШ у дітей – поширена проблема здоров'я; захворюваність на ІСШ є ненабагато нижчою, ніж на інфекції верхніх дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту. Частота ІСШ варіюється залежно від віку та статі. У перший рік життя, переважно у хлопчиків (3,7%), ніж у дівчаток (2%), після чого захворюваність змінюється до 3% у дівчаток і 1,1% у хлопчиків. Дитячі ІСШ є найбільш поширеною причиною лихоманки невідомого походження у хлопчиків віком <3 років. Клінічна картина ІСШ у грудних дітей молодшого віку може варіюватися від лихоманки до симптомів із боку шлунково-кишкового тракту та нижніх або верхніх сечових шляхів. Прогноз ІСШ зазвичай сприятливий, але в ранньому дитинстві їх наслідки можуть прогресувати до формування ниркових рубців, особливо в поєднанні з вродженими аномаліями розвитку сечовивідних шляхів. Пізні ускладнення, пов'язані з формуванням ниркових рубців, включають гіпертензію, протеїнурію, пошкодження нирок і навіть хронічну ниркову недостатність, що вимагає діалізу у великій кількості дорослих (LE2a).

Найбільш характерними патогенами є грамнегативні мікроорганізми, головним чином кишкові бактерії. Серед них *E. coli* є причиною 90% епізодів ІСШ. Грампозитивні бактерії (зокрема, ентерококи і стафілококи) є причиною у 5-7% випадків. Внутрішньолікарняні інфекції представлені ширшим спектром агресивних бактерій, таких як *Klebsiella*, *Serratia* і *Pseudomonas sp.* Стрептококи групи А і В є досить поширеними в новонароджених дітей. Зростає тенденція до відокремлення *S. saprophyticus* у ІСШ у дітей, хоча роль цієї бактерії досі залишається спірною.

Обструкція та дисфункція є одними з найпоширеніших причин ІСШ. Фіроз є причиною схильності до ІСШ (LE2a). Ентеробактерії, що походять із кишкової флори, колонізують препуціальний мішок, залозисту поверхню та дистальну уретру. Серед цих бактерій є штами *E. coli*, що експресують фімбрії, які прилипають до внутрішнього шару шкіри крайньої плоти й клітини уроепітелію.

До ІСШ може призвести широкий спектр вроджених аномалій сечових шляхів, що зумовлюють обструкцію: клапани уретри, обструкція мисково-сечовідного сегмента або сечовий застій не-обструктивного генезу (наприклад, синдром недостатності м'язів живота). Банальніші, але важливі причини ІСШ включають зрощення статевих губ і хронічний запор.

Зв'язок між ураженням нирок та ІСШ є суперечливим. Механізм обструктивної нефропатії очевидний, але менш помітні зміни відбуваються за наявності везико-уретрального рефлюксу (ВУР). Необхідними компонентами для розвитку ураження нирок є ВУР, внутрішньонирковий рефлюкс та ІСШ. Усі ці фактори повинні діяти разом в ранньому дитинстві, коли нирка, що росте, імовірно, є сприйнятливою до паренхіматозних інфекцій. Пізніше в дитинстві наявність бактеріурії, напевно, не має стосунку до прогресування наявних рубців або вона дуже рідко є причиною формування нових рубців. Слід зазначити, що багато так званих рубців насправді є диспластичною нирковою тканиною, яка розвинулася в утробі.

ІСШ можуть бути класифіковані як перший епізод чи рецидив або відповідно до тяжкості перебігу (легкий або тяжкий).

В Україні традиційно використовують класифікацію за тривалістю ІСШ (гострі – менше 3 міс, хронічні – понад 3 міс) та нозологічною формою: цистит, пієлонефрит та ІСШ без уточнення топіки. В Європі вважають за потрібне диференціювати тяжкі та прості форми ІСШ, тому що певний ступінь серйозності симптомів визначає ступінь терміновості, з якою мають бути проведені дослідження та лікування (табл. 1).

Тяжка ІСШ	Легка (проста) ІСШ
• Лихоманка >39°C	• М'яка гіпертермія
• Стьйке блювання	• Добре споживання рідини
• Тяжка дегідратація	• Незначне зневоднення
• Низький комплаєнс лікування	• Хороша переносимість лікування

Тяжка ІСШ пов'язана з наявністю лихоманки >39 °С, поганим самопочуттям, персистуючим блюванням і помірною або тяжкою дегідратацією.

Легкі ІСШ: дитина з простою ІСШ може мати тільки м'яку лихоманку, має змогу пити та приймати ліки внутрішньо. Дитина несильно або взагалі не зневоднена і має хороший очікуваний рівень відповіді на терапію. Коли очікується низький рівень відповіді на терапію, дитину треба вести як таку, що має тяжку ІСШ.

Фізикальне обмеження

Обов'язковим є огляд на предмет наявності фімозу, зрощення статевих губ, ознак пієлонефриту, епідідимоорхіту і стигм розщеплення хребта (*spina bifida*), наприклад ділянок із надмірним оволосінням на шкірі крижів. Відсутність лихоманки не виключає наявність інфекційного процесу.

Лабораторні аналізи

Остаточний діагноз інфекції в дітей вимагає отримання позитивної культури сечі. Позитивний посів сечі визначається як присутність >100000 КУО/мл одного патогену. Надлобкова аспірація із сечового міхура – найбільш чутливий метод. Хоча сеча може бути отримана в 23-99% випадків, проте в нашій країні цей метод майже не використовується. Катетеризація сечового міхура – це також дуже чутливий метод, однак існує ризик зараження внутрішньолікарняними збудниками. Щодо пластикового мішка, який кріпиться до геніталій, то проспективні дослідження показали високу частоту хибнопозитивних результатів із рівнем 85-99%.

Наявність піурії (>5 лейкоцитів у полі зору для хлопчиків) і бактеріурії у свіжому зразку сечі є значущими для клінічного діагнозу ІСШ.

Наявність інших біохімічних маркерів у зразку сечі корисна для постановки діагнозу ІСШ. Найбільш частими маркерами є нітрити та лейкоцитарна естераза, вони, як правило, об'єднані у стік-тесті (індикаторній смужці).

Нітрити – це продукт деградації нітратів у бактеріальному метаболізмі, зокрема у грамнегативних бактерій. У разі інфекції, що викликана грампозитивними бактеріями, тест може бути негативним.

Нітритний тест має певні обмеження, а саме:

- не всі уропатогени перетворюють нітрат на нітрил, наприклад палички *P. aeruginosa* або ентерококи;
- навіть нітритпродукуючі патогени можуть показати негативний результат тесту за короткий час транзиту через сечовий міхур у випадках високого діурезу та розведення сечі, наприклад у новонароджених;
- нітритний тест має чутливість лише 45-60%, але дуже хорошу специфічність (85-98%).

Лейкоцитарна естераза – продукт активності лейкоцитів. Тест для лейкоцитарної естерази має чутливість 48-86% і специфічність 17-93%. Поєднання нітритного тесту й тесту лейкоцитарної естерази підвищує чутливість і специфічність, але зумовлює ризик отримання хибнопозитивних результатів. Стік-тест став корисним для швидкого та надійного виключення наявності ІСШ, якщо обидва показники нітритів і лейкоцитарної естерази є негативними. Якщо тести позитивні, то краще підтвердити результати у поєднанні з клінічними симптомами й іншими тестами.

Бактеріурія без піурії може зустрічатися при бактеріальному забрудненні, колонізації (безсимптомна бактеріурія) та зборі зразка до настання запальної реакції. У таких випадках доцільно повторити аналіз сечі через 24 год, щоб прояснити ситуацію. Навіть у дітей із лихоманкою та позитивною культурою сечі відсутність піурії може поставити під сумнів діагноз ІСШ. Має бути розглянута наявність безсимптомної бактеріурії із супутнім септичним вогнищем, що спричинило гарячковий синдром.

Бактеріурія без піурії виявляють у 0,5% зразків. Піурія без бактеріурії може бути пов'язана з незавершеним протимікробним лікуванням ІСШ, сечокам'яною хворобою та сторонніми тілами й інфекціями, викликаними мікобактерією туберкульозу та іншими бактеріями, наприклад *S. trachomatis*.

Таким чином, сама лише бактеріурія або піурія не може вважатися надійним параметром для діагностики або виключення ІСШ. З усіх цих причин у новонароджених і дітей віком <6 міс піурія, бактеріурія або нітритний тест окремо мають мінімальну прогностичну цінність для ІСШ (LE3). У дітей старшого віку піурія з позитивним нітритним тестом є надійнішою для діагностики ІСШ з позитивною прогностичною цінністю 98%.

Поєднання бактеріурії та піурії при гарячці в дітей із результатами >10 лейкоц/мм³ і >50000 КУО/мл у зразку, зібраному шляхом катетеризації, є ознакою ІСШ і відрізняє інфекцію та забруднення.

С-реактивний білок (СРБ) хоч і є неспецифічним для дітей із лихоманкою та бактеріурією, проте може бути корисним у диференційній діагностиці між гострим пієлонефритом та іншими причинами бактеріурії. СРБ вважається діагностично значущим при концентрації >20 мкг/мл.

Візуалізація сечових шляхів

УЗД стало дуже корисним методом у дітей через його безпеку, швидкість і високу точність у визначенні анатомії та розмірів ниркової паренхіми і збиральної системи. Цей метод є суб'єктивним, отже, залежить від виконавця і не дає ніякої інформації про функції нирок. Втім, рубці можуть бути ідентифіковані, хоча і не так добре, як при скануванні з Тс-99m



Д.Д. Іванов

димеркаптосукциновою кислотою – DMSA (LE2a). Ця методика зарекомендувала себе як дуже чутлива. Екскреторна урографія має призначатися лише у випадку, коли зображення повинне бути уточнене морфологічно (LE2a). Сканування з Тс-99m DMSA вважається більш чутливим, ніж екскреторна урографія та УЗД, у виявленні ниркових рубців.

Звичайна мікційна цистоуретрографія (мікційна цистографія – МЦ) є рентгенологічним дослідженням нижніх сечових шляхів і особливо ВУР, яке найбільш широко використовується. Вона вважається обов'язковою при оцінюванні ІСШ у дітей <1 року. Основними недоліками є ризик інфікування, необхідність ретроградного заповнення сечового міхура та можливий шкідливий вплив радіації на дітей. Останніми роками використовується цифрова низькодозова рентгенологічна МЦ для оцінки наявності ВУР у дівчаток із метою мінімізації впливу радіологічного опромінення. МЦ є обов'язковою при оцінюванні фебрильних ІСШ у дітей навіть за наявності нормальних даних УЗД. До 23% цих пацієнтів можуть мати ВУР.

Радіонуклідна цистографія (непряма) виконується шляхом продовження періоду сканування після ін'єкції Тс-99m діетилентріамінпентаацетату (ДТПА) або меркаптоацетилтригліцину (MAG-3) у рамках динамічної ренографії. Вона є привабливою альтернативою звичайній цистографії, особливо при веденні пацієнтів із рефлюксом, через нижчу радіаційну дозу. Недоліками є низька розподільна здатність зображення і труднощі у виявленні аномалій нижніх сечовивідних шляхів.

Цистосонографія – мікційне УЗД із посиленням контрастною речовиною, яке було запропоноване для діагностики ВУР без опромінення. Подальші дослідження необхідні для визначення ролі цього нового методу візуалізації при ІСШ.

Екскреторна урографія залишається цінним інструментом при оцінюванні сечовивідних шляхів у дітей, але її використання при ІСШ є спірним, крім випадків, якщо попередні методи візуалізації продемонстрували аномалії, які потребують подальшого вивчення. Основними недоліками в дітей є ризики виникнення побічних ефектів внаслідок впливу контрастних засобів та опромінювання. Втім, роль екскреторної урографії знижується зі зростанням технічної переваги КТ і МРТ. Однак показання до їх застосування досі обмежені при ІСШ.

У разі підозри на дисфункцію сечовивипускання, наприклад при нетриманні сечі, наявності залишкової сечі, збільшенні товщини стінок сечового міхура, треба розглянути доцільність уродинамічної оцінки з урофлоуметрією, цистометрією, дослідженням тиску сечотоку й електроміографією.

Після більше ніж двох епізодів ІСШ у дівчаток і одного – у хлопчиків мають проводитися дослідження згідно з наведеним алгоритмом (рис. 1), але не у випадку безсимптомної бактеріурії. Необхідність ДТПА/MAG-3-сканування визначається результатами УЗД, особливо якщо є підозра на обструктивне ураження.

Супровід хвороби

Лікування має чотири основні цілі:

- усунення симптомів і ліквідація бактеріурії в гострому епізоді;

- профілактика ниркових рубців;
- запобігання рецидивуючій ІСШ;
- корекція супутніх урологічних пошкоджень.

Тяжкі ІСШ

Тяжка ІСШ, що розглядається в Україні як нозологічна форма «пієлонефрит», потребує адекватного відновлення дефіциту рідини парентеральним шляхом і відповідного антимікробного лікування, бажано цефалоспорином (третього покоління). Якщо грампозитивні організми є причиною ІСШ, корисно призначити аміноглікозиди в поєднанні з ампіциліном або амоксицилін/клавуланат (LE2a). Антимікробна терапія повинна розпочинатися на емпіричній основі, проте має корегуватися відповідно до результатів культури в якнайкоротші строки. У пацієнтів з алергією на цефалоспориноні можуть бути використані азтреонам або гентаміцин. У разі необхідності призначення аміноглікозидів їх сироваткові рівні повинні контролюватися для корекції дози. Слід уникати застосування хлорамфеніколу, сульфонамідів, тетрациклінів, рифампіцину, амфотерицину В і хінолонів. Застосування цефтріаксону також слід уникати через його небажаний побічний ефект – розвиток жовтяниці.

Фторхінолони можуть призвести до токсичного ураження хряща, але, якщо необхідно, можуть бути використані як друга лінія терапії при лікуванні серйозних інфекцій, тому що несприятливі події з боку опорно-рухового апарату мають помірну інтенсивність та є перехідними. З огляду на безпеку в перші 24-36 год має бути призначено парентеральне лікування.

Коли дитина перестає лихоманити і здатна приймати рідину, їй можна призначити пероральний антибіотик для завершення 10-14 днів лікування, що може бути продовжене в амбулаторних умовах. На практиці використовується парентерально цефалоспорин третьої генерації упродовж 3-4 днів, потім цефікс протягом 7-10 днів. Це забезпечує низку переваг, таких як менший психологічний вплив на дитину, більший комфорт для всієї родини, є дешевшим, добре переноситься та може запобігати опортуністичним інфекціям.

У дітей віком <3 років, які відчувають труднощі в прийомі пероральних препаратів, видається доцільним парентеральне лікування протягом 7-10 днів, що має аналогічні результати, наприклад цефіксом.

Якщо є істотні відхилення в сечовому тракті (наприклад, ВУР, обструкція тощо), повинна бути розглянута доцільність урологічного втручання. Якщо ниркові рубці не виявлено, педіатр має проводити ретельне спостереження за пацієнтом в очікуванні наслідків, таких як гіпертензія, порушення функції нирок і рецидивуюча ІСШ.

Огляд лікування ІСШ із гіпертермією (пієлонефриту) у дітей представлено на рисунку 2, дозування антибактеріальних препаратів наведено в таблиці 3.

В Україні нітрофурантоїн не використовується для профілактики після перенесеного пієлонефриту. Згідно з наказом МОЗ України від 03.11.2008 р. № 627 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і туболоінтерстиціальним нефритом» призначають фурамаг у дозі 1 мг/кг тривалістю 3-6 міс, рідше – бактрим. Фурамаг показав високу ефективність за результатами

Таблиця 2. Критерії для ІСШ у дітей

Зразок сечі, отриманий шляхом надлобкової аспірації сечового міхура	Зразок сечі, отриманий шляхом катетеризації сечового міхура	Зразок сечі, отриманий із середньої порції сечі
Будь-яка кількість КУО/мл (принаймні 10 колоній)	> 1 000-50 000 КУО/мл	>10 ⁴ КУО/мл за наявності симптомів і >10 ⁵ КУО/мл за їх відсутності

Діагностичний алгоритм (EAU, 2015)

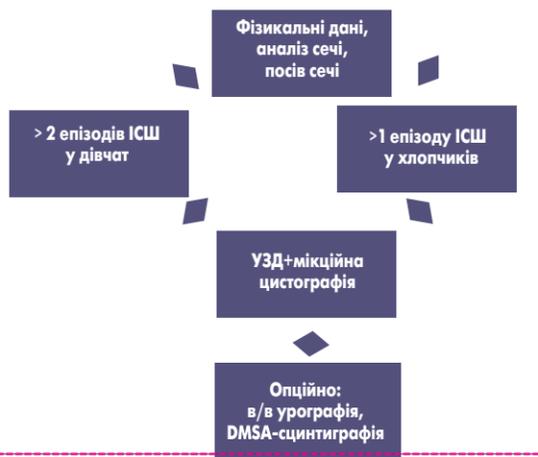


Рис. 1. Розклад досліджень у дітей з ІСШ

Лікування ІСШ у дітей



Рис. 2. Лікування фебрильної ІСШ у дітей

Таблиця 3. Дозування антимікробних агентів у дітей віком від 3 міс до 12 років*

Антимікробний агент	Шлях призначення	Вік	Загальна доза на добу	Кількість доз на добу
Ампіцилін	Внутрішньовенний	3-12 міс	100-300 мг/кг МТ	3
Ампіцилін	Внутрішньовенний	1-12 років	60-150 (-300) мг/кг перорально МТ	3
Амоксицилін	Пероральний	Від 3 міс до 12 років	50-100 мг/кг МТ	2-3
Амоксицилін/клавуланат	Внутрішньовенний	Від 3 міс до 12 років	60-100 мг/кг МТ	3
Амоксицилін/клавуланат	Пероральний	Від 3 міс до 12 років	37,5-75 мг/кг МТ	2-3
Цефалексин				
Лікування	Пероральний	Від 3 міс до 12 років	60-100 мг/кг МТ	3
Профілактика	Пероральний	1-12 років	10 мг/кг МТ	1-2
Цефаклор				
Лікування	Пероральний	Від 3 міс до 12 років	50-100 мг/кг МТ	3
Профілактика	Пероральний	1-12 років	10 мг/кг МТ	1-2
Цефіксим	Пероральний	Від 3 міс до 12 років	8-12 мг/кг МТ	1-2
Цефтріаксон	Внутрішньовенний	Від 3 міс до 12 років	50-100 мг/кг МТ	1
Азтреонам	Внутрішньовенний	Від 3 міс до 12 років	(50)-100 мг/кг МТ	3
Гентаміцин	Внутрішньовенний	3-12 міс	5-7,5 мг/кг МТ	1-3
Гентаміцин	Внутрішньовенний	1-2 роки	5 мг/кг МТ	1-3
Триметоприм				
Лікування	Пероральний	1-12 років	6 мг/кг МТ	2
Профілактика	Пероральний	1-12 років	1-2 мг/кг МТ	1
Нітрофурантоїн				
Лікування	Пероральний	1-12 років	3-5 мг/кг МТ	2
Профілактика	Пероральний	1-12 років	1 мг/кг МТ	1-2

Примітка. МТ = маса тіла. *Оригінальний переклад настанов EAU (2015).

рандомізованого контрольованого дослідження «ДАРМИС» (2012), що стало підставою для формування доказових даних про його застосування. Останнім часом для дівчаток віком >6 років із наявними вульвовагінітами використовують також ніфурател у вигляді профілактичного лікування.

Крім уроантисептиків, профілактичний ефект мають деякі фітопрепарати, отримані за концепцією фітонірингу, яка гарантує стабільний склад основних біологічно активних сполук лікарських рослин у кожній дозі препарату, а також ґрунтується на доказовій базі. Найбільш дослідженим серед фітопрепаратів на цей час є Канефрон® Н (Biogigica). Стандартизовані компоненти з листя розмарину, кореня любистку та трави золототисячнику мають комплексний вплив на сечовидну систему: пригнічують запальну реакцію, покращують уродинаміку за рахунок спазмолітичної та сечогінної дії, мають антибактеріальний ефект. У дослідженні професора Д.Д. Іванова, В.І. Назаренко, С.В. Кушніренко (2003) було показано, що використання Канефрону Н із метою профілактики загострень хронічного пієлонефриту на тлі ЦД 2 типу істотно знижує частоту рецидивів. У цілому профілактична ефективність Канефрону Н була співставна з такою в пацієнтів, які отримували профілактичні дози уроантисептиків. На відміну від останніх терапія фітопрепаратом характеризувалася кращою переносимістю й додатковим антипротейнуричним ефектом.

Прості ІСШ

Простими ІСШ (цистит) вважаються інфекції низького ризику в дітей. Емпіричне лікування пероральними препаратами (триметоприм, пероральні цефалоспориноні або амоксицилін/клавуланат) рекомендується згідно з місцевими даними про резистентність флори. Тривалість перорального лікування при неускладнених ІСШ має становити 5-7 днів (LE1b). Єдина парентеральна доза може бути використана у випадках сумнівної/слабкої відповіді та з нормальною будовою сечових шляхів (LE2a). Якщо відповідь слабка або розвиваються ускладнення, дитина повинна бути направлена в лікарню для парентерального лікування

(що свідчить про високу імовірність пієлонефриту). Для зменшення/ліквідації ургентності застосовують ріабал.

В Україні для лікування циститу традиційно використовують уроантисептики, що не входять до рекомендацій EAU через обмеження доказової бази. Проте фурамаг для всіх вікових груп і макмірор у старшої вікової групи є препаратами першого вибору з тривалістю призначення 5 днів при першому епізоді та 7 днів – при рецидиві інфекції. В Україні є обов'язковим обстеження на наявність хламідійної, уреоплазменної, мікоплазменної та трихомонадної інфекцій за титрами антитіл IgG при рецидиві циститу та проведення мікційної цистограми. Інстиляції в сечовий міхур є виправданими в обмеженого контингенту дітей.

Профілактика

Якщо має місце підвищений ризик розвитку пієлонефриту, наприклад ВУР і рецидивна ІСШ, рекомендуються низькі дози антибактеріальних препаратів (LE2a). В Україні для цього застосовується фурамаг, рідше – макмірор та бактрим. Вони також можуть бути використані після гострого епізоду ІСШ до того, як буде завершено діагностичне обстеження.

Особливе місце належить фітотерапії, що в дітей в Україні регламентує вищезгаданий наказ МОЗ. Єдиним препаратом, рекомендованим до застосування у дітей, є Канефрон® Н, який призначається як під час активних проявів ІСШ, так і для профілактичного лікування протягом 2-3 міс. При цьому якщо з профілактичною метою використовується 1/3 добової дози уроантисептика, то доза фітопрепарату Канефрон® Н не змінюється. Його призначення зумовлюється передусім протизапальним, протимікробним і спазмолітичним ефектом, добрим профілем безпеки, а також наявністю доказової бази клінічних випробувань.

Примітка: основна частина матеріалу являє собою скорочений зміст настанов EAU (M. Grabe et al. Guidelines on Urological Infections, 2015).

Метафілактика мочекаменной болезни

Мочекаменная болезнь (МКБ, уролитиаз) по праву считается наиболее распространенным заболеванием среди урологической патологии. Будучи описанным древними врачами – Гиппократом и Галеном, заболевание имеет драматическую историю, связанную в основном со средневековыми способами камнестечения, благодаря чему привлекало внимание не только историков медицины, но и писателей, художников и даже музыкантов. Французский композитор Marin Marais (1656-1728) оставил свои впечатления от операции камнестечения в виде музыкального произведения Tableau de l'Operation de la taille.

Редкие неинфекционные заболевания могут «похвастаться» таким общественным резонансом. Являясь широко распространенным заболеванием, МКБ требует значительных затрат на диагностику и лечение. Они обусловлены как ростом заболеваемости, так и внедрением новых, высокоэффективных, но нередко дорогостоящих технологий лечения. К примеру, в Италии на лечение больных, страдающих уролитиазом, выделяется около 150 млн евро в год, не включая расходов, связанных с потерей трудоспособности. Аналогичную сумму (до 150 млн евро в год) расходуют на лечение МКБ в Англии. В Германии затраты только на стационарное лечение пациентов с уролитиазом достигают 600 млн евро в год. В целом в Западной Европе лечение пациентов с МКБ обходится примерно в 2 млрд евро в год.

Быстрый рост заболеваемости МКБ, а также то, что методики физического удаления конкрементов не решают проблему МКБ в целом, актуализируют необходимость углубленного изучения методов метафилактики МКБ. С рецидивами МКБ сталкиваются около 45% пациентов на протяжении 10 лет. Таким образом, только метафилактика, учитывающая воздействие на метаболические нарушения, может обеспечить стойкий результат.

Высокая плотность мочи – фактор риска развития уролитиаза любого типа; имеет место у 82% пациентов. Питьевой режим – универсальная рекомендация в отношении метафилактики уролитиаза, и критерием его достаточности является достижение плотности мочи 1015 г/л. Рекомендуются употребление низкоминеральных вод, фруктового чая, зеленого чая, содержащего большое количество антиоксидантов. Для профилактики пастозности и обеспечения адекватного диуреза применяют немецкий фитопрепарат Канефрон® Н, который способствует выведению дополнительной жидкости в виде мочи, нормализует рН мочи, обеспечивает выведение некоторых кристаллообразующих субстанций (оксалатов, уратов), улучшает пассаж мочи и угнетает жизнедеятельность уропатогенов. К положительным эффектам препарата Канефрон® Н при терапии МКБ следует отнести также его спазмолитическую активность, что очень важно у пациентов после дробления или удаления камней, а также способность к подавлению патологической кристаллизации.

По материалам публикации «Метафилактика мочекаменной болезни», В.И. Вошула, Здоровье мужчины, №1 (52), 2015 г.

Подготовил Александр Грек



Метафилактика МКБ		
специфическая		неспецифическая
в зависимости от вида камня или нарушения обмена		стиль жизни, снижение плотности мочи и концентрации литогенных субстанций
Тип уролитиаза	Нарушение	Лечение
1. Кальциевые камни (79%)*		
	Гиперкальциурия: алиментарная, резорбтивная, почечная	Обязательное условие – проведение теста с кальциевой нагрузкой и учет вида гиперкальциурии При почечной: 1) тиазидные диуретики (гидрохлортиазид в дозе 12,5-50 мг/сут в течение 2,5-3 мес каждые полгода); 2) препараты магния 200-400 мг/сут около 3 мес с последующим уменьшением дозы на 1/2 от исходной в течение года; 3) объем жидкости до диуреза 2,5 л/сут При алиментарной: ограничение Ca ²⁺ в рационе При резорбтивной: коррекция дисгормональных нарушений Соль: употребление свести к минимуму Мясо: суточное потребление белка – примерно 1 г/кг веса пациента
А) Камни кальция оксалата	Нарушение метаболизма оксалатов, в том числе кишечной микрофлорой, избыток оксалатов в рационе	Лечебная тактика – коррекция гипероксалурии При первичной гипероксалурии: витамин В ₆ (пиридоксин) по 100 мг/сут в течение года (при наличии эффекта – и далее) Кальций в рационе не ограничивается (исключение – алиментарная гиперкальциурия) Неспецифическая терапия: питьевой режим (адекватность жидкости – плотность мочи до 1015 г/л) и Канефрон® Н (цели – повышение диуреза, нормализация рН, выведение оксалатов)
Б) Камни кальция фосфата	Гиперкальциурия + гиперфосфатурия с нарушением соотношения фосфор/креатинин и сдвигом рН в кислую сторону	Лечебная тактика строится на коррекции гиперкальциурии и снижении уровня неорганического фосфора: диета + гидроксид алюминия до 3,5 г/сут При гиперфосфатурии – высокое употребление клетчатки и низкокалорийной пищи небольшими порциями несколько раз в день Кальций – ограничивается только при алиментарной гиперкальциурии (после кальциевой пробы) Неспецифическая терапия: питьевой режим (плотность мочи до 1015 г/л) Канефрон® Н (для повышения диуреза, нормализации рН мочи)
В) Гиперурикозурический кальциевый уролитиаз	Гиперкальциурия + гиперурикемия, увеличение плотности мочи, сдвиг рН в кислую сторону	Лечение базируется на коррекции гиперкальциурии (после кальциевой пробы) + коррекция уровня мочевой кислоты в моче (гиперурикозурии): аллопуринол начиная со 100 мг/сут с возможным увеличением до 300 мг/сут под контролем уровня мочевой кислоты) Неспецифическая терапия: водный режим (до достижения плотности мочи 1015 г/л) + Канефрон® Н (для повышения диуреза, нормализации рН мочи, усиления выведения мочевой кислоты)
2. Камни при нарушении пуринового обмена (34%)*		
	Группа не однородна по показателям плотности мочи, рН, мочевой кислоте, цитрату	В зависимости от типа конкрементов
А) Камни мочевой кислоты (гиперурикозурический уролитиаз)	Имеет место увеличение плотности мочи и смещение рН в кислую сторону, высокий уровень мочевой кислоты в крови и соотношение мочевая кислота/креатинин Медикаментозный литолиз эффективен	Лечение: 1) увеличение рН с помощью цитратных смесей, дозируемых до уровня 6,5-7,0; 2) снижение мочевой кислоты – аллопуринол (100 мг/сут до 300 мг/сут в случае гиперурикемии и гиперурикурии) Неспецифическая терапия: питьевой режим, Канефрон® Н (для повышения диуреза, нормализации рН мочи, усиления выведения мочевой кислоты, предупреждения кристаллизации мочи)
Б) Ксантиновые камни	Снижение концентрации мочевой кислоты вследствие дефекта ксантиноксидазы и накопления ксантина как промежуточного продукта обмена	Лечение: хирургическое удаление камней Метафилактика: разведение мочи (питьевой режим + длительное применение Канефрона Н)
В) Камни из 2,8-дигидроксиадеина (2,8-ДГА)	Нарушение метаболизма и экскреции 2,8-дигидроксиадеина	Лечение: аллопуринол 300-600 мг/сут под контролем мочевой кислоты в сыворотке крови. Детям в дозе 5-10 мг на 1 кг массы тела в сутки Увеличение диуреза: питьевой режим + Канефрон® Н длительно
Г) Уратный уролитиаз	Сочетание факторов риска – повышения концентрации мочевой кислоты в моче и ее щелочная рН	Лечение: 1) ограничение пуринов в рационе питания, в случае невозможности снизить экскрецию мочевой кислоты с помощью изменения диеты – аллопуринол (100-300 мг/сут); 2) подкисление мочи до значений рН 5,8-6,2 с помощью метионина (200-500 мг 3 раза в сутки) или аммония хлорида (200-500 мг/сут за 3 приема); 3) контроль за присоединением мочевой инфекции при гиперурикозурии Неспецифическая терапия: питьевой режим, Канефрон® Н (повышение диуреза, нормализация рН мочи, усиление выведения мочевой кислоты, предупреждение кристаллизации мочи, борьба с инфекцией)
3. Цистиновые камни (3,3%)*		
	Генетически детерминированное нарушение экскреции цистина и некоторых других аминокислот (ЦОЛА-синдром)	Лечебная тактика: для растворения цистина необходим уровень рН 8,0, что невозможно. ДЛТ – малоэффективна. Поэтому: 1) контактные виды дробления; 2) преобразование цистина в более растворимые хелатные формы аскорбиновой кислотой 3-5 г/сут или каптоприлом по 75-150 мг/сут Неспецифическое лечение: питьевой режим (чашка воды после каждого мочеиспускания и дополнительно чашка воды на ночь) + фитотерапия с мягким мочегонным действием длительно обязательна (Канефрон® Н)
4. Струвитные камни (12,6%)*		
	Первопричиной уролитиаза является инфекция (энтеробактерии и их ассоциации). Наличие протей в моче приводит к сильному ее подщелачиванию	Лечение базируется: 1) на удалении конкремента; 2) эрадикации микроорганизма (антибактериальная терапия параллельно с удалением камня или после) При вторичном инфицировании курс антибиотикотерапии должен предшествовать литотрипсии или оперативному лечению; 3) ацидификация мочи (метионин 500 мг 3-6 раз в сутки или аммония хлорид 200-500 мг/сут) в зависимости от рН мочи. Для длительной метафилактики – увеличение диуреза за счет соблюдения питьевого режима и длительного приема фитопрепарата Канефрон® Н (благодаря его диуретическому, антимикробному, антиадгезивному действию)

* на основании данных, полученных в собственном исследовании с участием 1182 больных МКБ.



Bionorica®

Запалення сечових шляхів?
Камені нирок?

Канефрон® Н



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



ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012

Розкриваючи силу рослин

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

Канефрон® Н

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту. Р.П. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

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

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



Современные подходы к лечению инфекционных заболеваний в урологии

11-12 февраля 2016 года состоялась X Всероссийская научно-практическая конференция

с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии».

В ее работе приняли участие более 1350 человек (630 регистраций на месте и 720 подключений по интернету – сайт www.uro.ru), включая, помимо российских специалистов, врачей из 5 стран СНГ (Украина, Беларусь, Казахстан, Туркмения, Узбекистан), Италии и Германии. С интересными докладами выступили известные зарубежные лекторы: профессор Курт Набер (Kurt Naber) – член правления Европейского общества инфекций в урологии (ESIU) и международного общества по химиотерапии и инфекции (ISC); профессор Флориан Вагенленер (Florian Wagenlehner) – председатель комиссии по урологической инфекции международного общества по химиотерапии и инфекции (ISC), член правления Европейского общества инфекций в урологии; профессор Сцилла Габриелла Крауз (Csilla Gabriella Krausz) (Италия) – президент Европейской академии андрологии.



Эксперт Международного союза по борьбе с инфекциями, передающимися половым путем, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук Алексей Алексеевич Хрянин рассказал о юридических аспектах диагностики и лечения инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

Профессор отметил, что основным методом диагностики ИППП являются лабораторные исследования. Однако на пути к постановке диагноза существует множество подводных камней. Например, результаты, полученные лабораторным путем, зависят от многих факторов: лаборатории, каким образом производился забор материала и др. Поэтому необходимо тщательно сопоставлять полученные результаты лабораторных исследований и клиническую картину заболевания. В любом случае постановка диагноза является прерогативой исключительно врача, а не лаборанта, и ответственность за пациента несет именно врач.

И даже если результат исследования достоверный, существуют достаточно распространенные ошибки, касающиеся как вида назначаемых лабораторных исследований, так и результатов их интерпретации. Например, в клинической практике часто прибегают к проведению иммуноферментного анализа (ИФА), который в плане диагностики ИППП характеризуется низкой специфичностью. Специфические иммуноглобулины М при первичной инфекции еще не вырабатываются, а при длительно существующей инфекции или ее реактивации серологическая картина может быть размыта, что негативно сказывается на адекватности результатов ИФА. Поэтому метод ИФА не относится к регламентированным лабораторным методам диагностики ИППП и не может считаться основным для постановки диагноза.

Бактериологическое исследование (посев) для выявления *M. genitalium* также является нерегламентированным методом. Данный возбудитель очень медленно растет на питательных средах, а результаты посева можно оценивать не раньше чем через 50-60 дней. И если пациент уже через несколько дней приходит с готовым результатом, врач при постановке диагноза ни в коем случае не должен руководствоваться полученными данными. Единственным достоверным методом диагностики инфицирования *M. genitalium* является метод амплификации нуклеиновых кислот, в частности полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Особое внимание следует обращать на бланки со штрих-кодом, наличие которого свидетельствует о проведении подсчетов автоматизированной программой, которая, в частности, вносит данные о времени начала исследования и выдаче результата. Например, проведение ПЦР в течение 1-1,5 часа не представляется возможным, и такому исследованию вряд ли стоит доверять.

Нередки ситуации, когда анализы противоречат друг другу, например, при положительных результатах посева – отрицательный результат ПЦР, или же наоборот. Пациента с сомнительными результатами лабораторных анализов не следует тотчас начинать лечить. Диагноз обязательно должен быть уточнен с помощью достоверных регламентирующих методов лабораторной диагностики ИППП, позволяющих определить наличие абсолютных патогенов. В сомнительных случаях рекомендуется провести обследование полового партнера.

Много ошибок совершается на этапе лечения ИППП, и они заключаются преимущественно в невыполнении предписаний клинических протоколов. Следует принимать во внимание, что существует принципиальная разница между рекомендуемыми и альтернативными схемами терапии ИППП. Рекомендуемые схемы обеспечивают наилучшее соотношение между необходимой эффективностью и доказанной безопасностью препарата. Альтернативные схемы обеспечивают приемлемые результаты лечения при отсутствии возможности использования

рекомендованных схем в силу различных обстоятельств: индивидуальной непереносимости



Участники и гости конференции

лекарственного средства, беременности, лактации, возрастных ограничений, наличия сопутствующей соматической патологии. Врач не имеет

права назначить альтернативные схемы, минуя рекомендуемые, а в противоположном случае должен письменно обосновать свои действия в промежуточном эпикризе.

Врач не должен нарушать указанную в инструкции дозу препарата и длительность его применения. Исключения составляют случаи, когда доза препарата уже была изменена в соответствующих клинических протоколах, однако данные изменения еще не были внесены в инструкцию.

В лечении неосложненной хламидийной инфекции в качестве терапии первой линии могут быть использованы тетрациклины (доксициклина моногидрат) либо макролиды (азитромицин, джозамицин). Фторхинолоны относятся к альтернативным схемам лечения и не могут быть использованы в качестве терапии первой линии. Что касается препаратов первой линии

терапии хламидиоза, то предпочтение все же необходимо отдать доксициклину. Данное заключение позволило сделать метаанализ 2014 г. по изучению сравнительной эффективности азитромицина и доксициклина при лечении пациентов с хламидийной инфекцией. Азитромицин в однократной дозе 1,0 г оказался менее эффективен, чем доксициклин. В зарубежных руководствах не указано, какой именно циклин следует выбрать – моногидрат или гидрохлорид. В европейских странах доксициклина гидрохлорид перестали использовать еще с середины 1980-х годов, когда стало известно, что его применение ассоциируется с повышенным риском эрозивно-язвенных кровотечений пищевода. Это связано с прилипанием капсулы препарата к стенке пищевода, в месте которого и происходит эрозия слизистой оболочки. Кроме того, необходимость длительного ежедневного приема, частые нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (в том числе эзофагит и язвы пищевода) приводят к более низкой комплаентности терапии.

В настоящее время доступным препаратом доксициклина моногидрата в странах Европы и СНГ является Юнидокс Солютаб® (Astellas Pharma), преимущество которого выражается в нейтральном уровне pH, хорошей переносимости (соль моногидрата, создающая при растворении близкую к нейтральной реакцию pH), а также в лекарственной форме (диспергируемые таблетки), благодаря которой препарат можно принимать в виде суспензии.

Согласно обновленным Европейским рекомендациям по ведению пациентов с неосложненным урогенитальным хламидиозом (2015 г.) в лечении данной патологии рекомендуется использование доксициклина моногидрата в дозе 100 мг внутрь (2 раза в сутки в течение 7 дней) либо азитромицина 1 г внутрь (однократно), либо джозамицина в дозе 500 мг внутрь 3 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Очень частой причиной судебных исков в отношении врача является несоответствие назначения препарата инструкции к его применению. Кроме того, сторона обвинения, скорее всего, задает вопрос о том, регламентировано ли назначение препарата действующими рекомендациями. То есть, если в инструкции указывается возможность применения лекарственного средства при данной патологии, необходимо обязательно удостовериться, присутствует ли данный препарат международных или в национальных рекомендациях. Допускается назначение препарата в соответствии с общепринятыми международными рекомендациями, особенно с их обновленными версиями.

Следует учитывать, что информация, которая подается в рекламных буклетах, может противоречить официальной инструкции к препарату. Например, кларитромицин хотя и относится к группе макролидов, абсолютно не показан для лечения ИППП.

В официальной инструкции оригинального азитромицина нет показаний к применению при инфекциях, вызванных *M. genitalium*, поэтому препарат не может быть

рекомендован для лечения инфекций, вызываемых данным возбудителем. В инструкции джозамицина указана его активность в отношении хламидий и микоплазм, а в показаниях к назначению препарата указываются инфекции мочеполовой системы.

Джозамицин является препаратом выбора в лечении микоплазменной инфекции у беременных. В исследовании P. Schramm и соавт. (1988) джозамицин способствовал увеличению подвижности сперматозоидов, что дает возможность его применения при антибактериальной терапии андрологических больных. Специфический антибактериальный спектр джозамицина позволяет назначать его для лечения партнеров при планировании беременности.

Очень большой проблемой современной медицины является широкое применение генерических препаратов. Их эффективность редко соответствует таковой оригинального препарата, да и вообще их редко исследуют на эквивалентность оригинальному препарату. Плохая растворимость действующего вещества, наличие большого количества примесей часто не позволяют достичь желаемого результата лечения генериком при более высоком риске развития побочных эффектов.

К счастью, проблема генериков не касается джозамицина. На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного генерика Вильпрафена, и он является единственным эффективным макролидом, предлагаемым исключительно в оригинальной форме.

В лечении хламидийной инфекции врачи часто любят назначать иммуномодуляторы, однако данный класс препаратов не продемонстрировал каких-либо преимуществ в лечении указанной патологии. В современных европейских рекомендациях нет ни одного упоминания о целесообразности применения иммуномодуляторов в лечении хламидийной инфекции. Поэтому их назначение в данной ситуации абсолютно необоснованно и может быть обжаловано пациентом.

Завершая свой доклад, профессор подчеркнул, что незнание юридических норм и правил не освобождает врача от ответственности, поэтому:

- при лабораторной диагностике ИППП необходимо использовать только достоверные и регламентированные методы;

- следует назначать только схемы терапии ИППП, рекомендованные в клинических руководствах. В случае хламидийной инфекции это прежде всего тетрациклины или макролиды (Юнидокс Солютаб® или Вильпрафен®).

Профессор кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, доктор медицинских наук Рефат Эльдарович Амдий рассказал о рациональном подходе к лечению неосложненных инфекций мочевых путей (ИМП).

Профессор обратил внимание, что в последние годы появилось много новых данных об этиологии, патогенезе неосложненных ИМП, существенно изменивших подходы к ведению таких пациентов. Как и раньше, основным возбудителем неосложненных ИМП остается кишечная палочка, однако в последние годы существенно возросла частота ИМП, обусловленных клебсиеллой и сообществами микроорганизмов, включающих сочетание грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Диагноз бессимптомной бактериурии ставится на основании результатов исследования средней порции мочи в двух последовательных бактериологических исследованиях с промежутком более 24 ч: свыше 100 тыс. КОЕ/мл одного штамма уропатогенного возбудителя. Бессимптомная бактериурия у небеременных женщин не подлежит терапии. В исследовании, проведенном С. Tommaso и соавт. (2012), было показано, что назначение антибиотиков женщинам с бессимптомной бактериурией приводит к четырехкратному повышению частоты развития клинических форм инфекции по сравнению с женщинами, которым антибактериальные препараты не назначали.

Однако это не относится к беременным, у которых бессимптомная бактериурия коррелирует с увеличением риска развития ИМП и пиелонефрита. Европейские рекомендации по лечению урологических инфекций (2015) указывают, что доказательства преимуществ антибиотикотерапии у беременных с бессимптомной бактериурией неоднозначны, и советуют действовать в соответствии

с национальными рекомендациями. Согласно российским рекомендациям такие пациентки должны получать фосфомицин 3 г однократно либо нитрофурантоин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 5-7 дней со второго триместра беременности. Альтернативными препаратами являются цефалоспорины (цефиксим, цефтибутен), а при известной чувствительности возбудителя – амоксициллин/клавуланат.

Залогом успеха лечения острого цистита считается своевременное и адекватное назначение антибиотиков. Препаратом первой линии терапии неосложненного острого цистита является фосфомицин в однократной дозе 3 г. Однако количество штаммов *E. coli*, резистентных к данному антибиотику, неуклонно возрастает. На сегодняшний день показатель резистентности семейства энтеробактерий к нитрофуранам достигает 8,5%.

Появление штаммов, резистентных к фосфомицину, имеет большое клиническое значение в США, поскольку перед его применением не проводится рутинное



определение чувствительности *E. coli* к данному препарату. По заявлению FDA (2011), предложенный режим однократного

приема фосфомицина уступает коротким курсам терапии системными антибиотиками.

Согласно данным многоцентрового исследования ДАРМИС (И.С. Палагин и соавт., 2012) при неосложненных ИМП число БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* у взрослых пациентов является незначительной и составляет 2,3%, что обуславливает достаточно высокую эффективность антибиотиков из группы цефалоспоринов.

Эти данные подтверждают результаты исследования, проведенного В.В. Галкиным и соавт. (2012), в котором изучали эффективность 5-дневных курсов терапии цефиксимом (Супракс Солютаб) и ципрофлоксацином при остром неосложненном цистите. В группе пациентов, получавших цефиксим в дозе 400 мг 1 раз в сутки, эффективность терапии была достигнута в 95,9% случаев, ципрофлоксацин в дозе 250 мг 2 раза в сутки – 55,6%, ципрофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в сутки – 71,4%. При этом частота развития нежелательных явлений в группе цефиксима была гораздо ниже, чем в группах фторхинолонов (4,1 по сравнению с 16,7 и 21,6% соответственно).

При остром неосложненном пиелонефрите в случае отсутствия факторов, способных значительно нарушить всасывание из желудочно-кишечного тракта, антимикробные препараты должны назначаться перорально. Препаратами выбора являются левофлоксацин либо ципрофлоксацин. При известной чувствительности возбудителя к антибиотикам могут быть назначены амоксициллин/клавуланат, цефтибутен или цефиксим. Применение таких антибиотиков, как фосфомицин или нитрофураны, которые не способны накапливаться в тканях, противопоказано. При лечении неосложненного пиелонефрита у беременных выбор антибиотика ограничивается цефалоспорином III поколения, в качестве альтернативных препаратов рассматриваются карбапенемы, карбенепенициллины и амоксициллин/клавуланат (только при известной чувствительности).

На первый взгляд, патогенетическое лечение неосложненных ИМП должно основываться исключительно на применении антибиотиков, однако неполное понимание механизмов патогенеза этих заболеваний открывает возможности создания принципиально новых направлений терапии. Интересные данные были получены в рандомизированном контролируемом исследовании J. Bleidorn и соавт. (2010), в котором женщины с неосложненными ИМП были разделены в группы для приема ципрофлоксацина и ибупрофена. По результатам посева мочи, отсутствие микроорганизмов (менее 10² КОЕ/мл) было выявлено у 71% пациенток, принимавших ципрофлоксацин, и у 48,5% пациенток, получавших ибупрофен. В дальнейшем у 30% женщин, которые принимали ибупрофен, потребовалось продолжение терапии

антибиотиком. В группе ципрофлоксацина 20% женщин нуждались в переходе на другой антибактериальный препарат. Таким образом, результаты терапии оказались сопоставимы. Какое место займут нестероидные противовоспалительные препараты в лечении неосложненных ИМП, покажут результаты дальнейших исследований.

Нерешенной проблемой остается рецидивирование ИМП. У 50% женщин, перенесших эпизод ИМП, развивается рецидивирующая инфекция. Рецидивирование может быть связано с определенными особенностями местного иммунитета. Кроме того, хронизации инфекции способствует лейкоплакия мочевого пузыря (метаплазия переходного эпителия в плоский), развивающаяся вследствие предшествующего цистита. Было показано, что лазерная абляция участков лейкоплакии вдвое увеличивает эффективность

последующего консервативного лечения цистита. С целью терапии рецидивирующих неосложненных ИМП рекомендовано назначать фосфомицин, фуразидин и фторхинолоны.

Важным звеном патогенетической терапии рецидивирующей ИМП считается иммуномодулирующая терапия. Поэтому в комплексное лечение, помимо антибиотика, рекомендуется включать иммуномодулятор. В рамках наблюдательной программы FLORA было показано, что сочетание применения препаратов Супракс® Солютаб® и Уро-Ваксом® приводит к значимому уменьшению количества и продолжительности рецидивов, а также средней продолжительности антибиотикотерапии.

В условиях роста резистентности уропатогенов к фторхинолонам роль цефалоспоринов III поколения, к которым относится Супракс® Солютаб®, в лечении ИМП за последние годы существенно возросла. На сегодняшний день антибиотики данного класса являются препаратами выбора при:

- эмпирической терапии внебольничных неосложненных ИМП и почек;
- риске развития пиелонефрита;
- лечении беременных с ИМП;
- выявлении чувствительных к ним возбудителей ИМП.

Главный научный сотрудник Научно-исследовательского института урологии Министерства здравоохранения РФ, доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Перепанова посвятила свой доклад роли иммуномодуляторов в терапии рецидивирующих циститов.

Классическая восходящая модель цистита описывает колонизацию влагалища и периуретры *E. coli* или другими уропатогенами из кишечного резервуара с дальнейшим восхождением микроорганизмов по уретре. В дальнейшем поведение уропатогенов зависит от ряда факторов: их вирулентности, состояния врожденного иммунитета слизистых и адаптивного иммунитета. Специфический врожденный иммунитет обеспечивают муцины, аналоги карбогидратных рецепторов (предотвращают адгезию), бактерицидные дефензины и производные оксида азота, комплемент, рекрутированные клетки (нейтрофилы, тучные клетки, макрофаги), лейкоциты и эпителиальные клетки урогенитальных путей, синтезирующие антимикробные пептиды.

В настоящее время появляется все больше данных о значении в развитии бактериального неосложненного цистита наследственной предрасположенности: отсутствие секреции некоторых групп антигенов крови, дефекты муцинового слоя, повышенное содержание рецепторов для бактериальной адгезии на мембранах эпителиальных клеток и др.

Необходимыми условиями развития бактериального цистита являются преодоление факторов местной защиты и адгезия значительного количества уропатогенных бактерий к уроэпителиальным клеткам с последующей их инвазией в стенку мочевого пузыря.

Инвазия и репродукция кишечной палочки в зонтичных клетках эпителия мочевых путей и ответная реакция слизистой способствуют инвазии патогена в более глубокие слои уротелия и созданию внутриклеточных покоящихся резервуаров бактерий и внутриклеточных бактериальных сообществ. Именно наличие патогена в глубоких слоях уротелия и создает предпосылки к развитию рецидивирующих ИМП.

Целями лечения острого цистита, при котором патоген локализован в поверхностном слое уротелия, являются быстрая эрадикация возбудителей рецидивирующего

Продолжение на стр. 28

Современные подходы к лечению инфекционных заболеваний в урологии

Продолжение. Начало на стр. 26

цистита, улучшение качества жизни и увеличение безрецидивного периода.

Благодаря своей высокой эффективности широкое распространение получил иммуноактивный препарат Уро-Ваксом®, который представляет собой лиофилизированный бактериальный лизат из 18 штаммов *E. coli*.

После приема капсулы препарата внутрь в желудочно-кишечном тракте происходит активация макрофагов и дендритных клеток, расположенных в зоне пейеровых бляшек. Это приводит к стимуляции Т- и В-лимфоцитов с их последующей миграцией по кровеносным и лимфатическим сосудам вплоть до их поступления в слизистую оболочку мочевого пузыря. В результате в слизистой оболочке мочевого пузыря происходит усиление продукции эндогенного интерферона и специфических антител, подавляющих размножение возбудителей, повышающих защитные свойства слизистой оболочки. Таким образом, механизм действия препарата Уро-Ваксом® заключается в активации как приобретенного, так и врожденного звеньев иммунитета, что позволяет рассматривать этот препарат как неспецифический иммуномодулирующий агент.

Уро-Ваксом® принимают по 1 капсуле ежедневно, утром натощак на протяжении 3 мес, после чего делается перерыв на 3 мес. Далее препарат принимают в такой же дозировке в первые 10 дней в течение последующих 3 мес.

В настоящее время накоплена достаточная доказательная база в отношении эффективности препарата. В частности, С.С. Schulman и соавт. (1993) показали, что на фоне приема Уро-Ваксома отмечается снижение частоты использования антибиотиков по сравнению с плацебо на протяжении 6 мес исследования. Уро-Ваксом® достоверно уменьшал среднюю длительность приема антибиотиков на 36% во время лечения (до 3 мес) и на 67% после его окончания. Позже Н.В. Вагет и соавт. (2005) продемонстрировали способность этого препарата достоверно снижать частоту рецидивов ИМП на 34% через 12 мес терапии по стандартной схеме. Наиболее показательны результаты метаанализа К.Г. Naber и соавт. (2009), включившего 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (n=1000) длительностью 6-12 мес. Согласно полученным данным Уро-Ваксом® превосходил плацебо в отношении уменьшения количества рецидивов ИМП в среднем на 40%, снижения частоты дизурии – на 52%, лейкоцитурии – на 47% и бактериурии – на 33% через 6 мес лечения. При этом переносимость препарата была сопоставима с таковой плацебо.

В исследовании Vaertschi и соавт. (2003) Уро-Ваксом® продемонстрировал эффективность и безопасность для профилактики рецидивов ИМП во время беременности. Пациентки с бактериурией (n=62) на 16-28-й неделях беременности получали препарат до родов. Антибиотики назначались в начале исследования для купирования острого эпизода ИМП. Уро-Ваксом® достоверно снижал частоту рецидивов ИМП и, соответственно, частоту назначения антибиотиков. Все дети родились здоровыми.

С 2010 г. Уро-Ваксом® включен в рекомендации Европейской ассоциации урологов с целью иммунопрофилактики у женщин с неосложненными рецидивирующими ИМП.

Профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», доктор медицинских наук Григорий Григорьевич Кривобородов рассказал о принципиально новом препарате для лечения гиперактивного мочевого пузыря (ГМП).

Ирритативные симптомы, такие как частое мочеиспускание (ранее, чем через 2 ч после последнего), ургентное мочеиспускание (трудно воздержаться при позыве), вплоть до ургентного недержания мочи, и ноктурия (пробуждение для мочеиспускания во время сна), в большей степени по сравнению с другими негативно влияют на качество жизни больных. Ирритативные симптомы могут быть проявлением различных урологических заболеваний. В тех случаях, когда в результате

обследования не удается выявить заболевания, которые могут проявляться ургентным и учащенным мочеиспусканием, следует предполагать наличие ГМП.

Эпидемиологические исследования показали, что ГМП входит в десятку самых распространенных заболеваний. Значимость указанного заболевания определяется не только его высокой частотой, но и существенным снижением качества жизни пациентов. Кроме того, с каждым годом отмечается неуклонный рост числа больных ГМП.

Причиной ГМП является гиперактивность детрузора нейрогенного или идиопатического характера. Нейрогенная детрузорная гиперактивность – следствие неврологических заболеваний. При идиопатической детрузорной гиперактивности причина произвольных сокращений не известна.

Примерно у 30-46% больных имеет место ГМП без детрузорной гиперактивности. Это такое состояние, при котором отмечаются симптомы ургентного, учащенного мочеиспускания, но по данным цистометрии наполнения произвольные сокращения детрузора отсутствуют. В последнее время в лечении больных ГМП были достигнуты определенные успехи за счет использования таких видов лечения, как внутривезикулярные инъекции ботулинического токсина типа А и тиббиальная нейромодуляция. Однако медикаментозное лечение антихолинэргическими средствами остается методом первой линии терапии.

В настоящее время для лечения ГМП используют М-холинолитики – препараты, блокирующие



холинорецепторы детрузора. Кроме того, существуют препараты, требующие титрования дозы для получения максимального

эффекта, и препараты с фиксированной дозой. Несмотря на определенные успехи применения холинолитиков в лечении ГМП, многие больные не удовлетворены результатами терапии как по причине недостаточной эффективности, так и вследствие развития побочных реакций. Возможно, этими обстоятельствами объясняется тот факт, что примерно 50% больных ГМП прекращают лечение в течение первого года применения холинолитиков. Принимая во внимание, что сократительная способность детрузора во время наполнения мочевого пузыря ингибируется симпатической активностью подчревного нерва, предпринимался ряд попыток использовать агонисты β_3 -адренорецепторов (тербуталин и кленбутерол) при ГМП. К сожалению, они оказались безуспешными, в основном по причине выраженных побочных эффектов. Ситуация резко изменилась после получения первых результатов клинического исследования препарата УМ178 (мирабегрон). Мирабегрон – это мощный и селективный агонист β_3 -адренорецепторов мочевого пузыря. Исследования *in vitro* показали, что мирабегрон расслабляет гладкую мускулатуру мочевого пузыря, увеличивает концентрацию цАМФ и оказывает расслабляющий эффект на детрузор. В экспериментальных моделях ГМП применение мирабегрона приводило к увеличению среднего объема мочеиспускания и снижению частоты сокращений детрузора. При этом препарат не оказывал влияния на детрузорное давление во время мочеиспускания и не увеличивал объем остаточной мочи. Также было отмечено снижение частоты мочеиспусканий при использовании мирабегрона на клинических моделях ГМП у обезьян. Таким образом, экспериментальные исследования показали, что мирабегрон улучшает способность удержания мочи, стимулируя β_3 -адренорецепторы мочевого пузыря.

Эти и ряд других клинических исследований, которые были организованы и проведены в Японии, доказали эффективность препарата и создали возможность для выхода лекарственного средства на местный фармакологический рынок в 2011 г. Через год мирабегрон был разрешен к применению в США под названием Мирбетрик. Годом позже препарат был представлен в Европе под брендом Бетмига. Лекарственное средство выпускают в виде таблеток, и его следует принимать 1 раз в сутки в дозе 50 мг. Максимальная концентрация мирабегрона в крови достигается через 3-4 ч с момента приема. Существует также доза 25 мг, которую рекомендуют к применению у больных печеночной и почечной недостаточностью.

Мирабегрон оценивали с позиций эффективности и безопасности в шести широкомасштабных исследованиях, в которых приняли участие более 10 тыс. мужчин и женщин, страдающих ГМП. На основании результатов этих исследований удалось установить оптимальную дозу препарата – 50 мг. Было показано, что более высокие дозы, а именно 100 и 150 мг, не имеют существенных преимуществ по сравнению с дозой 50 мг.

Клиническая эффективность мирабегрона в виде уменьшения количества эпизодов ургентности, ургентного недержания мочи и частоты мочеиспусканий получила статистически значимое подтверждение по сравнению с группами больных, получавших плацебо. Очень важен тот факт, что мирабегрон демонстрирует хорошую эффективность у больных ГМП, которые ранее принимали холинолитики, но прекратили лечение вследствие их недостаточной эффективности или наличия побочных реакций. Это обстоятельство, несомненно, открывает новые перспективы медикаментозного лечения таких пациентов. Кроме того, заслуживают внимания

данные, указывающие на хорошую переносимость мирабегрона. В частности, во всех исследованиях было показано, что частота побочных эффектов при применении дозы 50 мг сопоставима с таковой в группе плацебо. Важно также то, что мирабегрон в отличие от холинолитиков не вызывает сухости во рту и кожных покровов (основная причина прекращения лечения холинолитиками), не приводит к увеличению объема остаточной мочи, а также может использоваться при глаукоме.

В исследовании TAURUS продемонстрированы хорошая эффективность и безопасность применения мирабегрона в течение 12 мес лечения. Это может указывать на отсутствие привыкания к препарату при его длительном приеме.

Таким образом, урологи получили принципиально новый препарат, который расширил возможности медикаментозного лечения пациентов с ГМП. Можно надеяться, что в ближайшее время мы получим опыт применения мирабегрона у разных категорий больных, а именно – у неврологических пациентов, мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и ирритативными симптомами со стороны нижних мочевых путей, а также у больных ГМП без детрузорной гиперактивности.

Современные подходы к лечению хронического простатита осветил в своем докладе **доцент кафедры урологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, кандидат медицинских наук Леонид Григорьевич Спивак**.

Простатит – широко распространенное заболевание, присутствующее у 10-35% мужчин в возрасте от 20 до 30 лет, при этом примерно в 95% случаев имеет место так называемый абактериальный простатит. Несмотря на то что простатит не является непосредственной причиной смерти, он оказывает существенное негативное влияние на трудоспособность, психоэмоциональный статус, репродуктивную и сексуальную функцию пациентов. Качество жизни мужчин с хроническим простатитом, оцениваемое с помощью различных тестов, в период обострения сопоставимо с качеством жизни пациентов, имеющих такие заболевания, как острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и болезнь Крона.

По данным ВОЗ, сегодня каждая пятая-седьмая пара репродуктивного возраста страдает бесплодием, и в половине случаев причиной этого является нарушение качества спермы у мужчины, зачастую связанное с воспалением предстательной железы.

Таблиця. Класифікація простатита (NIH, 1995)

Категорія	Остра інфекція	Возбудитель при дослідженні секретів простати або 3-ї порції мочі	Збільшення кількості лейкоцитів при мікроскопії секретів простати або 3-ї порції мочі
I категорія Острый бактеріальний простатит	Да	Єсть	Єсть
II категорія Хронічний бактеріальний простатит	Ніт	Єсть	Єсть або ніт
IIIa категорія Абактеріальний простатит. Синдром запального хронічного тазового болю	Ніт	Ніт	Єсть
IIIb категорія Абактеріальний простатит. Синдром невоспалительного хронічного тазового болю (простатодинія)	Ніт	Ніт	Ніт
IV категорія Бессимптомний запальний простатит	Ніт	Єсть або ніт	Єсть або ніт

Бактеріальний простатит розвивається із-за восходящого розповсюдження уретральної інфекції або рефлюкса інфікованої мочі в простатическі протоки, відкриваючі в задній уретрі. Інтрапростатический рефлюкс мочі відповідальний за 70% випадків захворювання. Також можливі лімфогенне, гематогенне розповсюдження і непряме (із прилеглих тканин) інфікування передстатальної залози.

Представлення про патогенез хронічного простатита дуже неоднозначні. В розвитку захворювання можуть брати участь запалення, ішемія, набуття органу, збільшення активності α_1 -адренорецепторів, активація каскаду арахідонової кислоти, порушення дренажу простати, підвищення інтрапростатического тиску, турбулентне течіння мочі і інші фактори.

Найбільш підходящою для практичного застосування є класифікація простатита, запропонована Національним інститутом здоров'я США в 1995 г. (табл.).

Чаще всего в своей практике мы сталкиваемся с больными, относящимися к IIIa и IIIb категориям (воспалительный и невоспалительный абактериальный простатит), и именно эти пациенты являются теми самыми разочарованными больными, которые ходят от одного врача к другому в надежде на исцеление.

К доказанным возбудителям хронического простатита относятся *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* и *S. aureus*. Возможными возбудителями заболевания считаются коагулазонегативные стафилококки, стрептококки, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, дрожжевые грибы, анаэробы, вирусы простого герпеса 1 и 2 типа.

В лечении простатита в качестве препаратов первой линии рассматриваются фторхинолоны, которые хорошо проникают в ткани предстательной железы.

Z.C. Zhang и соавт. осуществили сравнительную оценку эффективности фторхинолонов левофлоксацина и ципрофлоксацина в лечении хронического бактериального простатита у 408 пациентов в рамках открытого рандомизированного многоцентрового исследования. Ученые обнаружили, что как микробиологическая (86% по сравнению с 60%), так и клиническая (93,3% по сравнению с 71,86%) эффективность левофлоксацина выше аналогичных показателей для ципрофлоксацина.

В другом исследовании, проведенном итальянскими авторами (Mazzoli et al.), было установлено, что с 1997 по 2008 г. изменилась структура возбудителей хронического бактериального простатита. Если ранее основным возбудителем была кишечная палочка, то в последние годы ее вытеснил фекальный энтерококк. Как известно, энтерококк является более чувствительным к левофлоксацину, что может объяснять вышеприведенные данные китайских ученых. К сожалению, результаты этих исследований пока что не нашли свое отражение в клинических рекомендациях.

Заслуживающие внимания данные были получены G.D. Qin и соавт., исследовавшими в эксперименте на животных вопрос о том, влияет ли на фармакокинетику левофлоксацина одновременный прием тамсулозина. Крысы с острым бактериальным простатитом (n=96) были разделены на две группы: первая группа получала левофлоксацин с тамсулозином, вторая – левофлоксацин с плацебо. Оценка концентрации левофлоксацина в различных тканях производилась через 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 ч после введения препаратов. Интересно, что в плазме, печени и почках концентрация левофлоксацина между группами не отличалась, в то время как в простате тамсулозин обуславливал повышение C_{max} и $T_{1/2}$ левофлоксацина, а также снижение клиренса последнего. Полученные результаты стали свидетельством синергического фармакокинетического действия тамсулозина и левофлоксацина.

Под руководством Л.Г. Спивака было проведено проспективное многоцентровое рандомизированное параллельно-групповое исследование эффективности и безопасности применения α -блокаторов (монотерапия в сравнении с комбинацией с антибиотиками) в отношении качества жизни, симптомов, сексуальной функции и фертильности у пациентов с хроническим простатитом. В исследование включили 758 больных. Длительность периода терапии составила 6 мес, продолжительность наблюдательного периода – от 3 мес до 5 лет. В результате было установлено, что добавление α -блокаторов, в частности тамсулозина, к антибиотикам достоверно увеличивает вероятность излечения. При этом у значительной части пациентов, изначально отнесенных к IIIa или IIIb категории (абактериальный простатит), после 3 мес лечения обнаруживались причинно-значимые микроорганизмы.

Интересное исследование, проливающее свет на патогенез развития хронического простатита, было опубликовано американскими исследователями в 2011 г. Ученые выделили у больного хроническим простатитом штамм *E. coli* посредством мультиплексного анализа с помощью метода ПЦР, изучили его фенотип и гены – факторы вирулентности, а затем с использованием этого штамма исследовали молекулярный патогенез развития бактериального простатита на культуре клеток и на мышинной модели. Выделенный штамм кишечной палочки оказался атипичным CP1-штаммом, относящимся к группе VI и отличающимся от большинства уропатогенных *E. coli* как филогенетически, так и по профилю факторов вирулентности. Проанализировав результаты исследования, ученые пришли к следующим выводам: во-первых, хронический бактериальный простатит (в отличие от острого) вызывается атипичным штаммом *E. coli*, во-вторых, бактериальная инфекция способна инициировать абактериальный синдром хронической тазовой боли при наличии генетической предрасположенности.



Те или иные микроорганизмы из числа вышеупомянутых выступают этиологическими факторами хронического простатита у мужчин с бесплодием. Так, по результатам исследования Lin и соавт., проведенного с участием 1186 бесплодных мужчин, страдающих хроническим простатитом, возбудитель заболевания был обнаружен в 52% случаев. Среди них у 364 больных установлено наличие грамположительных кокков, у 20 – грамотрицательных палочек, у 116 – *U. urealyticum*, у 41 – *M. hominis*, у 67 – *C. trachomatis* и у 5 – других микроорганизмов. Следует отметить, что хламидийная и уреоплазменная инфекции часто обнаруживаются при латентном течении хронического простатита у бесплодных мужчин.

Весьма вероятно, что некоторые из микроорганизмов, которые относят к группе сомнительных, являются «полноправными» возбудителями простатита. Подтверждают

этот тезис результаты ряда исследований, продемонстрировавших, что в биоптатах простаты больных абактериальным хроническим простатитом III категории, по данным ПЦР, выявляется бактериальная флора, в то время как у здоровых мужчин ДНК бактерий в биоптатах отсутствует.

Наибольший интерес вызывает вопрос о роли атипичных возбудителей в возникновении простатитов. К этим возбудителям относят возбудителей негонококковых уретритов – хламидии (*Chlamydia trachomatis*) и микоплазмы (главным образом *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealyticum*). W. Weidner и соавт. выполнили систематический обзор исследований, посвященных изучению данного вопроса. Авторы пришли к выводу: выявление *U. urealyticum* и/или *C. trachomatis* при трехстаканном тесте не служит доказательством того, что они являются возбудителями хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли, поскольку при современном состоянии микробиологии провести границу между локализацией микроорганизмов в уретре и инфицированием ими простаты практически невозможно. Таким образом, на сегодня не существует теста, который бы мог дифференцировать атипичный микроорганизм из простаты от такового из уретры. В то же время есть все основания предполагать, что по крайней мере некоторые атипичные микроорганизмы способны вызывать воспаление не только в уретре, но и в предстательной железе.

В соответствии с рекомендациями EAU (2015) антибиотикотерапия показана не только больным острым бактериальным простатитом (категория I) и хроническим бактериальным простатитом (категория II), но и хроническим воспалительным абактериальным простатитом (категория IIIa). На первый взгляд не вполне обоснованное назначение антибиотиков при абактериальном простатите категории IIIa объясняется именно тем допущением, что современная микробиологическая диагностика, как отмечалось выше, не всегда позволяет установить возбудителя заболевания, даже когда в секрете простаты и/или 3-й порции мочи имеется повышенное содержание лейкоцитов.

Антибактериальный препарат для лечения хронического простатита должен обладать соответствующим спектром действия, хорошо проникать в ткань предстательной железы и создавать в ней адекватные концентрации.

Самыми низкими минимальными ингибирующими концентрациями обладают доксициклин и джозамицин, что позволяет им эффективно бороться с вышеуказанными микроорганизмами. Исследование, проводившееся на протяжении 20 лет в Германии, показало, что эти два антибиотика сохраняют высокую активность в отношении *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* В российском исследовании (А.Е. Гушин и соавт.) также была продемонстрирована высокая эффективность джозамицина при лечении микоплазменной инфекции: из 48 пациентов с неосложненной инфекцией, вызванной *M. genitalium*, клинический и микробиологический ответ был получен у 46 (95,8%).

На сегодня доказано, что хронический инфекционно-воспалительный процесс в предстательной железе может приводить к бесплодию. Однако антибиотики, применяемые в терапии хронического простатита, также могут оказывать негативное влияние на фертильность. Так, в исследовании Andreessen и соавт. было продемонстрировано значимое снижение концентрации и подвижности сперматозоидов на фоне приема пациентами офлоксацина, Abd-Allah – способность ципрофлоксацина индуцировать апоптоз в сперматозоидах, а Zobeiri – снижение активности лактатдегидрогеназы X в тестикулах на фоне применения ципрофлоксацина и офлоксацина, что выражалось в значимом уменьшении количества, подвижности и суточной продукции сперматозоидов.

В то же время, по данным Andreessen и соавт., при лечении доксициклином (200 мг/сут в течение 20 дней), помимо 100% эрадикации возбудителя, у значительного количества пациентов наблюдается нормализация или существенное улучшение спермограммы, при этом случаев ухудшения спермограммы не отмечено. При выборе препарата доксициклина необходимо помнить о том, что риск развития язв пищевода при приеме доксициклина моногидрата значительно ниже, чем при приеме доксициклина гидрохлорида.

Как и доксициклин, джозамицин также улучшает подвижность сперматозоидов или, по крайней мере, не ухудшает ее, что было продемонстрировано в исследовании Schramm и соавт.

В соответствии с современными рекомендациями (EAU, 2015 г.) джозамицин назначается перорально по 500 мг 3 раза в сутки на протяжении 4 нед, доксициклина моногидрат – перорально по 100 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед. При выявлении атипичных микроорганизмов эти антибиотики являются препаратами выбора.

У пациентов с хронической болезнью почек, не находящихся на диализе, препарат Мирцера®[®], назначаемый 1 раз в месяц, корригирует и поддерживает стабильными уровни гемоглобина: результаты исследования MICENAS II

Анемия – частое осложнение хронической болезни почек (ХБП), основной причиной которого является дефицит эритропоэтина. Терапия эритропоэстимулирующими агентами (ЭСА) у пациентов с ХБП и анемией повышает уровни гемоглобина, уменьшает потребность в переливаниях крови, улучшает качество жизни и способствует регрессу гипертрофии левого желудочка.

ЭСА отличаются высокой эффективностью в ведении анемии почечного происхождения, тем не менее при использовании этих препаратов остается ряд нерешенных вопросов, таких как целевой уровень гемоглобина. В Европейском руководстве по оптимальному ведению заболеваний почек (ERBP, 2009 г.) у пациентов с ХБП целевой диапазон гемоглобина составляет 110–120 г/л, при этом указывается, что он должен быть индивидуализированным с учетом возраста и сопутствующих заболеваний пациента. В то же время публикация результатов исследований CHOIR, CREATE и TREAT вызвала обеспокоенность относительно безопасности более высоких целевых уровней гемоглобина у пациентов с ХБП. В недавних метаанализах было установлено, что жесткая коррекция анемии с помощью ЭСА ассоциируется с повышенным

риском развития артериальной гипертензии, инсульта и тромбоза сосудистого доступа при незначительном улучшении качества жизни и отсутствии положительного влияния на гипертрофию левого желудочка по сравнению с частичной коррекцией анемии.

Цели лечения анемии у пациентов с ХБП – частично скорректировать уровни гемоглобина и поддерживать их стабильными в целевом диапазоне на протяжении большей части времени, избегая колебаний уровня гемоглобина и используя как можно более низкую дозу ЭСА. Решению этих задач помогают регулярный мониторинг анемии, назначение препаратов железа и избегание частых изменений дозы ЭСА.

Несмотря на то что все доступные ЭСА обладают сопоставимыми эффективностью и безопасностью, при назначении этих препаратов конкретному пациенту следует учитывать различия в фармакокинетике и фармакодинамике, периодичности и пути назначения, а также в стабильности уровня гемоглобина.

CERA (continuous erythropoietin receptor activator – длительно действующий активатор рецепторов эритропоэтина, препарат Мирцера®) был синтезирован путем интеграции крупной метокси полиэтилен гликоль-полимерной цепи в молекулу эритропоэтина, что придало ей новые свойства (ускоренная диссоциация от рецептора эритропоэтина и более длительное время полувыведения). После регистрации CERA в Европе (2007 г.) было проведено несколько постмаркетинговых исследований, в которых изучалось применение препарата у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе. Целью настоящего исследования было оценить результаты лечения анемии препаратом Мирцера® в аналогичной популяции больных в условиях реальной клинической практики.

Методы

Ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование проводилось в 19 амбулаторных нефрологических отделениях Каталонии (Испания). Набор пациентов осуществляли на протяжении 2010 г. Данные получали в виде электронных индивидуальных регистрационных форм. Все пациенты предоставили информированное согласие, и исследование было одобрено этическими комитетами всех участвующих клиник.

В исследование включали взрослых (≥18 лет) пациентов с анемией и ХБП 3, 4 и 5 стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²), не находящихся на диализе и получавших CERA не менее 6 мес,

Возраст, лет	66,6±17,4
Индекс массы тела, кг/м ²	27,1±4,6
Стадия ХБП, n (%)	
3	108 (40,4)
4	125 (46,8)
5	34 (12,7)
Пол, n (%)	
Женщины	139 (52,1)
Мужчины	128 (47,9)
Давность диагноза ХБП, лет	8,4±8,8
Трансплантация почки, %	101 (38,5)
Время после трансплантации почки, лет	7,2±4,7
Этиология ХБП, n (%)	
Диабетическая нефропатия	49 (18,4)
Сосудистая патология	46 (17,2)
Первичный гломерулонефрит	33 (12,4)
Пиелонефрит – интерстициальный нефрит	25 (9,4)
Поликистозная болезнь почек	25 (5,6)
Наследственная/врожденная	6 (2,2)
Системное заболевание	4 (1,5)
Не известно	42 (15,7)
Другая	39 (14,6)

	Пациенты с трансплантированной почкой	Пациенты, не подвергавшиеся трансплантации	Всего	p
Возраст, лет	52,7±15,8	75,8±11,1	66,6±17,4	<0,0001
Индекс массы тела, кг/м ²	25,5±4,7	28,0±4,4	27,1±4,6	0,0033
CERA, мкг/мес				
Стартовая доза	84,1±33,7	87,6±36,8	86,3±35,6	0,1945
Финальная доза	85,0±47,2	87,3±45,2	86,5±45,8	0,6905

CERA, мкг/мес	Пациенты, ранее не получавшие ЭСА	Пациенты, переведенные на CERA с других ЭСА	Всего	p
Стартовая доза	85,4±36,5	87,2±34,8	86,3±35,6	0,1945
Финальная доза	81,2±44,4	91,5±46,8	86,5±45,8	0,6905

	Пациенты, ранее не получавшие ЭСА	Пациенты, переведенные на CERA с других ЭСА	Всего	p
До начала терапии CERA				
Гемоглобин, г/л	102±9	115±12	108±13	<0,0001
Fe, мкг/мл	68,7±41,1	59,6±30,6	64,7±37,0	0,4727
Ферритин, нг/мл	170,4±138,9	163,7±180,7	167,2±159,4	0,2263
TSAT, %	27,0±19,9	22,7±11,1	25,2±16,8	0,9371
После 6 мес терапии CERA				
Гемоглобин, г/л	116±13	117±14	117±13	0,5429
Fe, мкг/мл	71,0±43,3	65,0±28,1	68,2±37,0	0,7368
Ферритин, нг/мл	166,3±140,6	196,1±173,8	180,7±157,6	0,2844
TSAT, %	25,9±16,3	24,9±12,5	25,5±14,6	0,8059

	n=10	n=78	n=43
Предшествующая недельная доза darbepoэтина альфа, мкг/нед	<40	40-80	>80
Предшествующая недельная доза эпоэтина бета, МЕ/нед	<8000	8000-16000	16000
Месячная доза CERA (мкг/мес), рекомендованная инструкцией по применению	120	200	360
Месячная доза CERA (мкг/мес), медиана (минимум-максимум)	75 (50-100)	75 (50-150)	100 (30-250)
Месячная доза CERA (мкг/мес), m±SD	72,5±18,4	79,5±22,7	105,0±49,1

Примечание: для 6 пациентов доза предшествующего ЭСА не указана.

	m±SD	Медиана	Минимум	Максимум
Стартовая доза, мкг/кг/1 раз в месяц	1,3±0,8	1,1	0,4	2,0
Финальная доза, мкг/кг/1 раз в месяц	1,1±0,5	0,9	0,4	2,0

у которых имелись биохимические и гематологические данные относительно анемии в начале лечения CERA, а также значения гемоглобина через 3 и 6 мес после старта терапии.

Несоответствие вышеуказанным критериям и необходимость в диализе на момент включения служили критериями исключения.

Каждый исследователь собирал данные из истории болезни всех пациентов, которые находились на лечении CERA по крайней мере 6 мес и соответствовали критериям включения.

Результаты

Изначально для участия в исследовании был набран 331 пациент, однако 64 больных были исключены из-за несоответствия критериям включения (ХБП 2 стадии, отсутствие анемии и т.п.). В итоге в анализ вошли 267 пациентов, большинство из которых имели ХБП 3 или 4 стадии (табл. 1). Наиболее частыми причинами ХБП были диабет и сосудистая патология. 38,5% пациентов имели функционирующую трансплантированную почку (табл. 2).

У больных, не подвергавшихся трансплантации, диагноз ХБП был установлен в среднем 8,4±8,9 года назад. У пациентов с пересаженной почкой с момента трансплантации прошло 7,1±4,7 года.

Анемия была диагностирована в среднем за 4,3±4,1 года, а терапия ЭСА начата за 3,0±2,4 года до включения. Средние уровни гемоглобина до начала лечения ЭСА составили 102±9 г/л. 48,2% пациентов ранее не получали ЭСА; 58,1% больных перешли на терапию CERA с другого ЭСА – эритропоэтина бета (n=85; средняя месячная доза 16694±11180 МЕ) или darbepoэтина альфа (n=50; средняя суточная доза 90,5±56 мкг) (табл. 3).

Аналитические данные относительно анемии представлены в таблице 4. У пациентов, ранее не получавших ЭСА, уровни гемоглобина на начальном этапе терапии CERA были более низкими, а в конце лечения они значительно повысились. В то же время

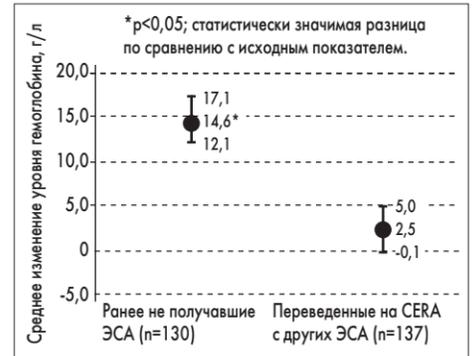


Рис. Среднее изменение уровня гемоглобина (уровень гемоглобина в конце исследования минус исходный уровень гемоглобина) после 6 мес терапии CERA в зависимости от предшествующего опыта лечения ЭСА

у больных, переведенных на CERA с других ЭСА, значимых изменений уровня гемоглобина не наблюдалось (рис.). Показатели обмена железа оставались стабильными на протяжении всего исследования.

Большинство пациентов, не получавших ранее ЭСА, начали лечение CERA в режиме 1 раз в месяц, несмотря на то что на момент включения в исследование рекомендованный междозовый интервал для коррекции анемии составлял 2 нед. Почти все больные, переведенные на CERA с другого ЭСА (92,0%), начали терапию CERA согласно рекомендованной схеме 1 раз в месяц.

Как в начале, так и в конце исследования CERA чаще всего назначалась в дозе 75 мкг 1 раз в месяц. Дозы, использовавшиеся у пациентов, ранее получавших другие ЭСА, были ниже рекомендованных инструкцией при переводе на CERA.

У пациентов, ранее не получавших ЭСА, стартовая доза CERA с поправкой на массу тела составила 1,3 мкг/кг/мес; финальная доза у больных этой подгруппы, достигших уровней гемоглобина >110 г/л, составила 1,1 мкг/кг/мес.

Дополнительное лечение анемии в начале исследования включало препараты железа (40,7% пациентов), фолиевую кислоту (12,6%) и витамин В₁₂ (7,4%). В конце исследования эти цифры существенно не изменились (38,5; 14,0 и 7,3% соответственно). Железодефицит (ферритин сыворотки <100 мкг/л или индекс насыщения трансферрина TSAT <20%) был диагностирован у 25% больных, их них 45,6% не получали препаратов железа.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, применение CERA 1 раз в месяц в условиях реальной клинической практики эффективно корректирует и поддерживает уровни гемоглобина. У пациентов, не получавших ранее ЭСА, целевые уровни гемоглобина достигались при назначении CERA в средней стартовой дозе 1,3 мкг/кг/мес, как это рекомендуется в инструкции к препарату. В то же время у больных, переведенных на CERA с других ЭСА, требуемые дозы были ниже по сравнению с рекомендуемыми в инструкции.

Средние уровни гемоглобина, достигнутые с помощью терапии CERA как у ранее не получавших ЭСА (116 г/л), так и уже имевших опыт применения ЭСА пациентов (117 г/л), оставались в высокой степени стабильными на протяжении исследования и находились в рекомендованном диапазоне (110-120 г/л; ERBP, 2009 г.).

Эффективность и безопасность CERA у пациентов с ХБП были продемонстрированы в рандомизированных контролируемых исследованиях. Тем не менее большинство этих исследований проводились с участием больных, находящихся на диализе. Следовательно, опыт применения CERA у пациентов с ХБП, не получающих диализ, является более ограниченным как в условиях клинических исследований, так и в рутинной практике.

У пациентов, ранее не получавших ЭСА, средние уровни гемоглобина статистически значимо повысились на 14,6 г/л и достигли 116 г/л; у больных, переведенных на CERA с других ЭСА, изменения уровня гемоглобина были минимальными (с исходных 115 до 117 г/л). Средняя доза CERA, необходимая для достижения и поддержания целевых уровней гемоглобина, составила 75 мкг/мес независимо от опыта предыдущего лечения ЭСА. Практически такая же доза использовалась в исследовании OASIS в похожей популяции.

Результаты у ранее не получавших ЭСА пациентов согласуются с данными исследований ARCTOS (междозовый интервал 2 нед), CORDATUS (1 мес) и SUPRA (1 мес). При этом дозы, требовавшиеся для достижения целевых уровней гемоглобина, соответствовали рекомендованным в инструкции к препарату, что подтверждает их применимость в условиях реальной клинической практики. Необходимо подчеркнуть, что в настоящем исследовании большинство пациентов, ранее не получавших ЭСА, начали лечение CERA по схеме 1 раз в месяц, притом что на тот момент еще не были опубликованы результаты исследований CORDATUS и SUPRA.

У пациентов, перешедших на исследуемый препарат с других ЭСА, средняя доза CERA была ниже дозы, рекомендуемой инструкцией по применению. Это согласуется с данными других исследований и подтверждает, что у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, доза CERA, необходимая для поддержания стабильных уровней гемоглобина после перевода с короткодействующих ЭСА, составляет <120 мкг/мес. Полученный результат заслуживает дальнейшего изучения, поскольку в новых руководствах рекомендуется применять ЭСА в как можно более низкой дозе, позволяющей достичь целевых уровней гемоглобина, для минимизации риска развития неблагоприятных событий. Таким образом, эффективность более низкой дозы может иметь как клиническую, так и экономическую значимость. Исследование OCEANE также подтвердило эффективность и безопасность CERA в ведении анемии у пациентов с ХБП на этапе додиализа, в том числе перенесших трансплантацию почки. Однако в отличие от исследования OCEANE в настоящем исследовании эффективные дозы CERA (как и уровни гемоглобина и статус железа) были одинаковыми у пациентов с трансплантированной почкой и у больных, не подвергавшихся этой процедуре. Следует отметить, что дозы CERA, применявшиеся у пациентов с трансплантированной почкой,

соответствовали таковым в исследовании Anemia Trans Study.

ХБП ассоциируется со сниженной абсорбцией железа и плохой гастроинтестинальной переносимостью пероральных препаратов железа. У пациентов с ХБП и анемией для оптимизации эритропоэза и достижения адекватного ответа на ЭСА необходима нормализация статуса железа. У больных с железодефицитом терапия пероральными или внутривенными препаратами железа позволяет использовать ЭСА в более низкой дозе и повышает вероятность поддержания уровня гемоглобина в целевом диапазоне. В настоящем исследовании адекватный статус железа имели 75% пациентов, однако среди больных с железодефицитом препараты

железа получали менее половины. Таким образом, несмотря на последние достижения в коррекции дефицита железа у пациентов с ХБП, возможности для совершенствования все еще сохраняются.

Проведение исследования в условиях реальной клинической практики делает его результаты репрезентативными для широкой популяции больных ХБП, не находящихся на диализе.

Выводы

Ведение анемии с помощью препарата Мирцера® у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, позволяет эффективно достигать целевых уровней гемоглобина и поддерживать их в терапевтическом диапазоне.

При этом у пациентов, переведенных на CERA с короткодействующих ЭСА, требовались более низкие дозы по сравнению с рекомендуемыми в инструкции по применению препарата. Схема назначения 1 раз в месяц продемонстрировала эффективность независимо от предшествующего опыта терапии ЭСА.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

Martinez-Castelao A., Cases A., Coll E. et al. C.E.R.A. administered once monthly corrects and maintains stable hemoglobin levels in chronic kidney disease patients not on dialysis: the observational study MICENAS II. *Nefrologia*. 2015; 35(1): 80-6.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



Мирцера®

метокси полиэтилен гликоль-эпоэтин бета



- позволяет достигать и длительно удерживать уровень целевого Hb^{3,4,5}
- первый активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия^{1,2}
- удобный режим дозирования: 1 инъекция в месяц, п/к или в/в введение^{7,8}
- эффективная коррекция анемии на всех стадиях ХБП^{6,8}



МИРЦЕРА®/Mircera®

Міжнародна непатентована назва: methoxy polyethylene glycol-epoetin beta. Діяча речовина: 1 шприц-тюбик з 0,3 мл розчину для ін'єкцій містить 30, 50, 75, 100, 120, 150, 200, 250 мкг метокси поліетилен гліколь-епоетину бета; 1 шприц-тюбик з 0,6 мл розчину для ін'єкцій містить 360 мкг метокси поліетилен гліколь-епоетину бета; Форма випуску: Розчин для ін'єкцій Механізм дії Мирцера® стимулює еритропоєз шляхом взаємодії з рецепторами до еритропоєтину на клітинах-попередниках кісткового мозку. Природний гормон еритропоєтин, первинний фактор еритроїдного розвитку, виробляється нирками і виділяється в судинне русло у відповідь на гіпоксію. У відповідь на гіпоксію еритропоєтин взаємодіє з клітинами-попередниками еритропоєзу, що призводить до збільшення числа еритроцитів. Показання для застосування Лікування симптоматичної анемії, пов'язаної з хронічною хворобою нирок (ХХН). Протипоказання Підвищена чутливість до метокси поліетилен гліколь-епоетину бета або до будь-якого компонента препарату. Неконтрольована артеріальна гіпертензія. Спосіб застосування і дози Лікування симптоматичної анемії у дорослих хворих з хронічною нирковою недостатністю. Препарат може застосовуватися під шкірою (п/ш) чи внутрішньовенно (в/в) з метою підвищення рівня гемоглобіну не вище 12 г/дл (7,45 ммоль/л). Пацієнтам, які не отримують гемодіалізу, рекомендується підшкірне введення з метою уникнення пункції периферичних вен. Мирцера® вводиться підшкірно в ділянку живота, плеча чи стегна. Вказані ділянки однаково підходять для підшкірного введення. Слід уникати підвищення рівня гемоглобіну вище ніж 2 г/дл (1,24 ммоль/л) протягом 4-х тижневого періоду. При виникненні такої ситуації слід відкоригувати дозу препарату Мирцера®. Для пацієнтів, які не отримують діалізу, рекомендується початкова доза становить 1,2 мкг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні під шкірою або внутрішньовенно пацієнтам, які отримують діаліз, та пацієнтам, які не отримують діалізу. При зростанні рівня гемоглобіну менше 1 г/дл (0,621 ммоль/л) протягом одного місяця, дозу препарату Мирцера® можна збільшити приблизно на 25% від початкової дози. Подальше збільшення дози препарату Мирцера® на 25% можна проводити через місяць до досягнення індивідуального цільового рівня гемоглобіну. При зростанні рівня гемоглобіну більше ніж на 2 г/дл (1,24 ммоль/л) в перший місяць лікування або при зростанні рівня гемоглобіну до 12 г/дл (7,45 ммоль/л), дозу препарату Мирцера® зменшують приблизно на 25%. Якщо рівень гемоглобіну продовжує зростати, лікування слід перервати до моменту зниження рівня гемоглобіну, після чого відновити введення препарату Мирцера® в дозі, яка приблизно на 25% менша від попередньої дози. Після припинення лікування рівень гемоглобіну знижується приблизно на 0,35 г/дл (0,22 ммоль/л) на тиждень. Корекція дози препарату не повинна проводитися частіше одного разу на місяць. Пацієнтам, які отримують препарат Мирцера® з частотою 1 раз на 2 тижні, та у яких рівень гемоглобіну перевищує 10 г/дл (6,21 ммоль/л), можливе призначення препарату Мирцера® 1 раз на місяць із застосуванням дози, яка дорівнює подвоєній дозі, що вводилася з частотою 1 раз на 2 тижні. Пацієнти, які на даний час отримують лікування засобами, стимулюючи м'єртропоєз. Початкові дози препарату Мирцера®

Тижнева доза дарбепоєтину альфа (мкг/тиждень), яка застосовувалася раніше підшкірно або внутрішньовенно	Тижнева доза епоєтину (одиниць/тиждень), яка застосовувалася раніше підшкірно або внутрішньовенно	Місячна доза (мкг/1 раз на місяць) препарату Мирцера® при підшкірному або внутрішньовенному введенні
<40	< 8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	> 16000	360

Для підтримання цільового рівня гемоглобіну вище 10 г/дл (6,21 ммоль/л) місячна доза препарату може бути збільшена приблизно на 25%. Застосування у дітей Не рекомендується лікування препаратом Мирцера® дітям віком до 18 років у зв'язку з відсутністю даних щодо ефективності та безпеки застосування препарату. Побічна дія При застосуванні препарату Мирцера® виникнення побічних реакцій можливе приблизно у 6% пацієнтів. Найбільш частою побічною реакцією була артеріальна гіпертензія (часта побічна реакція). Головний біль, макуло-папульозна висипання (рідко поширені), тромбоз шунта (непоширені), артеріальна гіпертензія (поширені), «припливи», реакції гіперчутливості. Всі інші побічні реакції, пов'язані з лікуванням препаратом Мирцера®, реєструвалися рідко і в більшості випадків були легкого або середнього ступеню тяжкості. Ці побічні реакції можуть бути обумовлені супутніми захворюваннями. Тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів менше 100x10⁹/л) спостерігалася у 7% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мирцера®, і у 4% пацієнтів, які отримували інші засоби, що стимулюють еритропоєз. Термін придатності: 3 роки. Умови зберігання Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі від 2 до 8°C у захищеному від світла місці. Не заморозувати. Шприц-тюбик можна дістати із холодильника та зберігати одноразово при кімнатній температурі (не вище 30°C). Препарат слід використати протягом цього періоду, який не повинен перевищувати 1 місяць. Умови відпуску. За рецептом.

Література:

1. Michael Jarsch et al. *Pharmacology* 2008;81:63-69. 2. В. Ю. Шило. Лечащий врач, 09/08. 3. Naro Ohashi et al. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2012;5 53-60. 4. M.Kessler et al. *Hemodialysis International* 2010; 14:233-239. 5. W.Sulowicz et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 637-646, 2007. 6. Fuat Bozkurt, Heribert-Ewald Fink. *Clin Drug Investig* (2013) 33:939-940. 7. Levin et al. *Lancet*. 2007;370:1415-1421. 8. Инструкция для применения медицинского иммунобиологического препарата Мирцера® (Приказ МОЗ Украины от 26.11.2012 № 947)

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

UA.CER.16.002

Оцінка функціонального стану нирок і визначення предикторів прогресування у дітей з хронічним пієлонефритом



О.В. Лавренчук

Пієлонефрит (ПН) зазвичай виникає у дитячому віці, але пацієнти страждають на це захворювання упродовж усього подальшого життя, з прогресуванням ПН і формуванням хронічної ниркової недостатності (ХНН), яка знижує якість життя хворих, призводить до інвалідизації та потребує економічно затратних методів лікування (діалізна терапія, трансплантація нирки). Тому актуальним на сьогодні став пошук нових діагностичних методик прогнозування прогресуючого перебігу хронічного ПН у дітей.

Безперечним критерієм хронізації ПН є ступінь ушкодження тубуло-інтерстиціальної тканини нирок. Одним із найінформативніших і високочутливих показників функціонального стану проксимальних ниркових каналців є рівень активності ферментів сечі. При виникненні та прогресуванні патологічного процесу в нирках їхня активність посилюється за рахунок викиду зі зруйнованих органел гідролітичних ензимів. Найбільше діагностичне значення мають N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза (НАГ) та її термостабільний ізофермент (НАГ-В), які локалізовані переважно у лізосомах клітин тубулярного епітелію проксимального відділу нефрону. Реноспецифічні властивості зазначених ферментів підтверджуються подібністю співвідношення ізоферментів НАГ у сечі здорових осіб із їх співвідношенням у нирковій тканині. При ПН це співвідношення змінюється і зростає частка термостабільної НАГ-В.

Для оцінки прогнозу структурно-функціональних змін у нирках і визначення ступеня ураження ниркової паренхіми на фоні склерозу інформативним є дослідження характеру ферментурії та аналіз її зв'язку з протеїнурією і профіброзуючими факторами росту.

Одним із факторів несприятливого перебігу ПН є зростання рівня β₂-мікроглобуліну (β₂-МГ) у крові та сечі пацієнтів. β₂-МГ синтезується імункомпетентними клітинами, а його рівень у сироватці крові залежить тільки від стану базальної мембрани клубочків, — частина пептиду реабсорбується і катаболізується у проксимальних каналцях нирок, що забезпечує його стабільний рівень у сечі. Зростання концентрації сироваткового β₂-МГ відбувається при субклінічному порушенні функції нирок на рівні клубочків, а підвищення вмісту пептиду в сечі свідчить про тубулярні ураження. На сучасному етапі відсутні публікації, присвячені вивченню ймовірного взаємозв'язку рівнів ферментурії та β₂-МГ.

Протягом останніх років було підтверджено прогностичну інформативність альбумінурії: встановлено, що погіршення прогнозу спостерігається навіть при незначній (<30 мг/добу) екскреції альбуміну, що стало аргументом на користь перегляду визначення мікроальбумінурії (МАУ). Тому в літературі пропонується розподіл на оптимальну альбумінурію — АУ (<10 мг/добу), нормальну АУ (10-20 мг/добу) і нормально підвищену АУ (20-30 мг/добу). Ідеальним є мінімальний рівень АУ або її відсутність, тому що навіть незначна

АУ асоціюється зі значним погіршенням загального прогнозу за рахунок зростання ризику виникнення ниркових і серцево-судинних ускладнень.

Одночасне визначення екскреції із сечею β₂-МГ і альбуміну є інформативним методом диференціації гломерулярної і тубулярної протеїнурії. β₂-МГ вільно фільтрується клубочками і повністю реабсорбується у проксимальних каналцях. Тому підвищені рівні альбуміну та β₂-МГ у сечі при нормальному їх рівні у крові свідчать про порушення каналцевих функцій нефрону. За даними Y. Chiou і співавт., метод визначення β₂-МГ і АУ в сечі у дітей з РН можна використовувати як маркер прогресування обструктивної нефропатії. Високий кореляційний зв'язок між β₂-МГ, ступенем рефлюксу та розвитком нефросклерозу підтверджений G. Lama і співавт., але клінічних досліджень за участю дітей з ПН у літературі не представлено.

Усе вищезазначене дало змогу сформулювати мету нашої роботи — дослідження функціонального стану нирок і визначення предикторів прогресування у дітей з рецидивуючим хронічним ПН.

Матеріали і методи

Рівень β₂-МГ у крові та сечі визначено у 191 дитини протягом 5 років динамічного спостереження згідно з протоколом «БЕТА2-МІКРО». Усіх пацієнтів розподілили на три групи: перша група — діти, які одужали, друга група — пацієнти з трансформацією гострого ПН у хронічний, третя група — діти з прогресуванням хронічного ПН і порушенням функціонального стану нирок. Нормальними вважалися показники пептиду в крові та сечі здорових дітей, які становили 1,52±0,14 і 0,09±0,03 мг/л відповідно. У 22 пацієнтів співставили рівні активності реноспецифічних ферментів (НАГ, НАГ-В) з рівнем β₂-МГ. За основу визначення загальної активності НАГ взято методику А.А. Покровського і В.А. Тутельяна, визначення активності термостабільного ізоферменту НАГ-В виконували за методикою Цветкова.

МАУ визначали в лабораторії Synlab-Ukraine LTD за допомогою стандартного набору у ранковій порції сечі всім дітям, а пацієнтам з активним процесом — у динаміці (до і після лікування). За норму було взято результати дослідження 10 дітей без ниркової патології (2,0±0,51 мг/л). Рівні трансформуючого фактора росту β (ТФР-β) у сироватці крові визначено за допомогою аналізатора Stat Fax 303 Plus з використанням імуноферментного

аналізу (тест-системи Diaclone, Франція; TRG, США), межі нормальних значень (референтний діапазон) було отримано на основі результатів дослідження 25 умовно здорових осіб.

Результати та обговорення

В усіх пацієнтів з ПН незалежно від варіанта захворювання констатовано збільшення рівнів β₂-МГ у крові та сечі (табл. 1).

Враховуючи те, що β₂-МГ традиційно вважали індикатором каналцевих порушень, його високі рівні упродовж усього періоду спостереження свідчать про ураження тубуло-інтерстиціального апарату нирок, особливо у пацієнтів з обструктивними формами ПН, та порушення внутрішньониркової гемодинаміки і/або є ознаками розвитку інтерстиціального склерозу.

Для визначення порушення каналцевої функції нирок було проаналізовано співвідношення β₂-МГ сечі та сироватки крові і реноспецифічних ферментів НАГ і НАГ-В сечі 22 пацієнтів з хронічним рецидивуючим ПН (табл. 2).

Продемонстровані дані підтверджують діагностичну інформативність і достовірність показників β₂-МГ сироватки крові і сечі та лізосомальних ферментів сечі для визначення функціонального стану каналцевого апарату нирок (рис. 1).

Отримані результати свідчать про можливість застосування показників рівня активності лізосомальних ферментів і β₂-МГ як предикторів раннього порушення функціонального стану нирок у дітей з хронічним ПН, до наявності їхніх ознак за біохімічними аналізами крові.

Ретроспективно були проаналізовані рівні пептиду в сироватці крові і сечі пацієнтів з групи катамнестичного спостереження для визначення факторів хронізації і прогресування ПН залежно від наслідків захворювання. За всіма пацієнтами спостерігали протягом 5 років, і їх розподілили на три групи: перша група — діти, які одужали; друга група — хворі з гострим ПН, який трансформувалася в хронічний; третя група — пацієнти з прогресуванням хронічного ПН і

Таблиця 1. Концентрація β₂-МГ в досліджених середовищах у дітей з різними формами ПН (M±SD, мг/л)

Клінічна група	Середовище	
	сироватка	сеча
Гострий необструктивний ПН	3,7±0,7	0,90±0,90*
Гострий обструктивний ПН	4,0±0,7	1,90±0,11*
Хронічний необструктивний ПН	4,8±1,1	0,60±0,12*
Хронічний обструктивний ПН	4,7±0,4	0,90±0,41*
Практично здорові	1,5±0,1	0,09±0,03

*p<0,05 порівняно з практично здоровими.

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки показників β₂-МГ сироватки крові та сечі і активності НАГ і НАГ-В сечі у дітей з хронічним ПН

	НАГ	НАГ-В	β ₂ -МГ сироватки	β ₂ -МГ сечі
НАГ		r=0,81 p<0,001	r=0,57 p=0,006	r=0,53 p=0,01
НАГ-В	r=0,81 p<0,001		r=0,27 p>0,05	r=0,45 p=0,03
β ₂ -МГ сироватки	r=0,57 p=0,006	r=0,27 p>0,05		r=-0,01 p>0,05
β ₂ -МГ сечі	r=0,53 p=0,01	r=0,45 p=0,03	r=-0,01 p>0,05	



Рис. 1. Значущі коефіцієнти парних кореляцій між рівнями β₂-МГ сироватки крові та сечі й активністю НАГ і НАГ-В сечі у дітей з хронічним ПН (кореляційна пляєда)

Таблиця 3. Прогнозування хронізації або прогресування залежно від рівня β_2 -МГ сироватки крові (мг/л)

Клінічна група	Кількість хворих	Показник
Одужання	66	2,60 (1,7; 3,3)
Хронізація (рецидивування)	85	3,20 (2,0; 5,0)
Прогресування (розвиток ХНН)	40	3,70 (2,65; 4,9)

Примітка: 1) дані представлені як медіана (25; 75 перцентилі); 2) $p=0,003$ між групами (тест Крускала-Уолліса).

Таблиця 4. Прогнозування хронізації або прогресування залежно від рівнів β_2 -МГ сечі (мг/л)

Клінічна група	Кількість хворих	Показник
Одужання	66	0,08 (0,02; 0,30)
Хронізація (рецидивування)	85	0,40 (0,14; 0,85)
Прогресування (розвиток ХНН)	40	0,30 (0,1; 1,22)

Примітка: 1) дані представлені як медіана (25; 75 перцентилі); 2) $p<0,001$ між групами.

порушенням функціонального стану нирок (табл. 3, 4).

Найвищий достовірний рівень β_2 -МГ сечі визначався в групі дітей з прогресуючим перебігом хронічного ПН порівняно з групами пацієнтів з хронічним перебігом і одужанням ($p<0,001$). Незважаючи на велику кількість хворих з хронічним рецидивуючим ПН, лише у невеликої кількості пацієнтів спостерігається формування ниркової недостатності.

Рівень МАУ в сечі визначався у хворих з різними варіантами та стадіями активності ПН. Залежно від рівня МАУ всіх пацієнтів розподілили на чотири групи: перша група – 0-10 мг/добу, друга група – 10-20 мг/добу, третя група – 20-30 мг/добу, четверта група – ≥ 30 мг/добу (табл. 5).

У дітей з хронічним первинним ПН переважала оптимальна та нормальна МАУ – 45,0 і 30,0%, однак при цьому у 25,0% пацієнтів визначалася висока нормальна та підвищена МАУ (третя, четверта групи) ($p=0,104$). При хронічному обструктивному ПН значно зросла кількість хворих з підвищеним рівнем МАУ. В активній стадії хронічного вторинного ПН у 10% дітей спостерігалася нормально підвищена МАУ (третя група) і у 35% – висока (четверта група), незважаючи на проведену терапію і констатування клініко-лабораторної ремісії, у 21,0% пацієнтів рівень МАУ зберігався підвищеним (>30 мг/добу), при цьому вірогідної залежності показників від гостроти ПН не встановлено ($p<0,015$).

За даними літератури, ТФР- β є ключовим фактором, який індукує утворення екстрацелюлярних матриксних протеїнів і є прогнознегативним маркером ризику розвитку інтерстиціального фіброзу нирок. За результатами нашого дослідження, у всіх пацієнтів, особливо з хронічним вторинним ПН, рівень ТФР- β у сироватці крові був значно підвищеним, тому здійснювалось співставлення його рівня з рівнем МАУ. Виявлено достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями МАУ та ТФР- β ($r=0,48$, $p<0,001$) (рис. 2).

Досліджена закономірність дає змогу розцінювати підвищення рівня МАУ як ранній маркер хронізації запального процесу на стадії ендотеліального ушкодження інтими нирки та опосередкований предиктор прогресування патологічного процесу в нирках. Вищезазначене було підтверджено шляхом порівняння рівнів МАУ з показниками швидкості клубочкової фільтрації

(ШКФ), розрахованими за формулою Шварца.

У групі спостереження з хронічним первинним ПН у 25% дітей визначалися нормально підвищені і високі рівні МАУ (третя, четверта групи) за нормальних показників ШКФ (рис. 3).

У групі пацієнтів з хронічним обструктивним ПН підвищення рівня МАУ за нормальної ШКФ визначено у 16,3% хворих, а високий рівень МАУ на фоні зниженої ШКФ – у 26,5% дітей.

Таким чином, доведено, що показники МАУ були стабільно підвищеними у дітей з вторинним хронічним ПН, а у пацієнтів з первинними варіантами хронічного ПН нормалізувалися після досягнення ремісії. Встановлений взаємозв'язок зниження ШКФ з підвищенням рівня МАУ в динаміці спостереження дає змогу застосовувати зазначений показник як ранній маркер ендотеліальної дисфункції і прогностично несприятливого перебігу хронічного ПН.

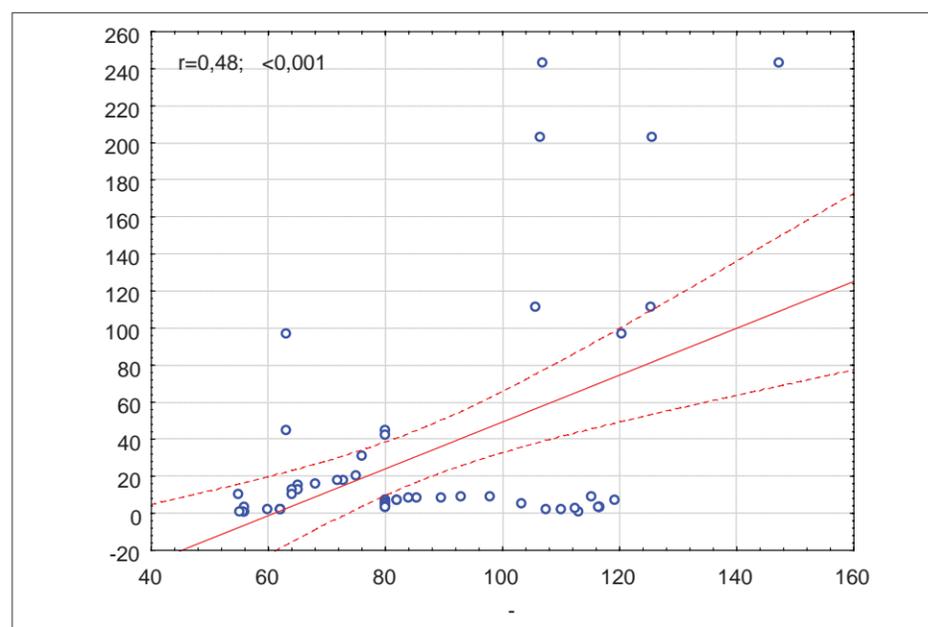
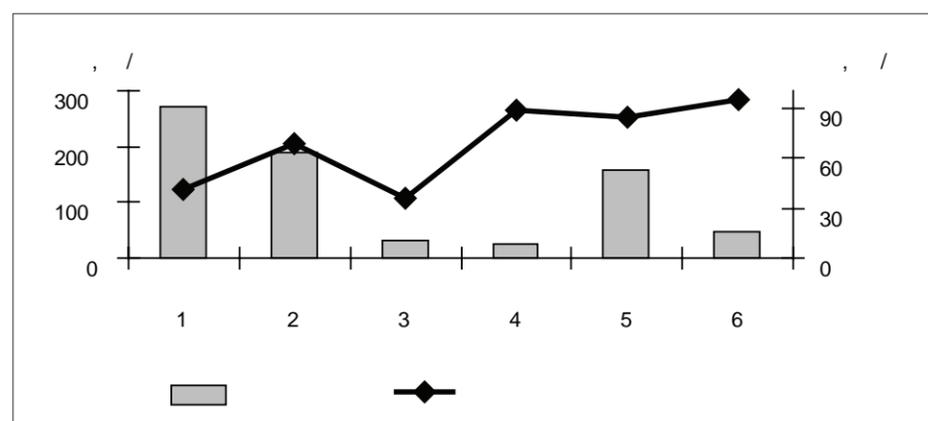
Рис. 2. Кореляційна залежність між рівнями ТФР- β та МАУ у дітей з ПН

Рис. 3. Взаємозв'язок показника ШКФ з рівнем МАУ

Підсумовуючи результати вивчення показників функціонального стану нирок – рівнів активності лізосомальних ферментів, рівнів β_2 -МГ сироватки крові та сечі, альбумінурії, реносцинтиграфії (РСГ) для визначення предикторів прогресування запального процесу в нирках, автори дослідження використали покроковий множинний лінійний регресійний аналіз (табл. 6). Як залежну змінну застосовували показник зниження ШКФ за рік, як незалежні змінні – вік, стать, тривалість ПН, рівні прозапальних цитокінів (ТФР- β), рівні МАУ, рівні β_2 -МГ крові та сечі, показники динамічної РСГ з каналцевим радіофармапрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -ДТПА та статичної

РСГ з РФП тривалої фіксації в нирках – ^{99m}Tc -ДМСА.

Проведений покроковий множинний лінійний регресійний аналіз дав змогу встановити достовірний зв'язок між показником зниження ШКФ за рік (за яким визначається прогресування) та рівнями β_2 -МГ крові, ТФР- β , β_2 -МГ сечі, МАУ, ЕНПстанд., % включення РФП до 180 хв.

Таким чином, доведено доцільність і діагностичну значущість визначення рівнів активності лізосомальних ферментів, β_2 -МГ сироватки крові і сечі, альбумінурії, та необхідність моніторингу радіоізотопних методів дослідження в динаміці лікування і проспективного

Таблиця 5. Рівні мікроальбумінурії залежно від варіанта ПН і його активності (n/%)

Клінічна група	ПН					
	гострий первинний		хронічний первинний		хронічний вторинний	
	активна стадія (n=14)	ремісія (n=6)	активна стадія (n=20)	ремісія (n=6)	активна стадія (n=20)	ремісія (n=19)
Перша група	10/71,4	4/66,7	9/45,0	4/66,7	7/35,0	10/52,6
Друга група	4/28,5	2/33,3	6/30,0	2/33,3	4/20,0	5/26,3
Третя група			1/5,0		2/10,0	2/10,5
Четверта група			4/20,0		7/35,0	2/10,5

Примітка: достовірність відмінностей наведено в тексті.

Таблиця 6. Фактори ризику прогресування ПН (пороковий множинний лінійний аналіз)

Незалежні змінні	R2 (коефіцієнт детермінації)	p
Рівень β_2 -МГ крові	0,791	<0,001
Рівень β_2 -МГ крові, рівень ТФР- β	0,856	<0,001
Рівень β_2 -МГ крові, рівень ТФР- β , рівень β_2 -МГ сечі	0,871	<0,001
Рівень β_2 -МГ крові, рівень ТФР- β , рівень β_2 -МГ сечі, рівень МАУ	0,892	<0,001
Рівень β_2 -МГ крові, рівень ТФР- β , рівень β_2 -МГ сечі, рівень МАУ, ЕНПстанд	0,907	<0,001
Рівень β_2 -МГ крові, рівень ТФР- β , рівень β_2 -МГ сечі, рівень МАУ, ЕНПстанд., % включення РФП до 180 хв	0,914	0,007

спостереження за пацієнтами з хронічним рецидивуючим ПН. Динамічне спостереження за цим контингентом хворих дозволить віддиференціювати функціональні і структурні зміни нирок в активній стадії запального процесу від поступового зниження функції.

Висновки

Отже, збереження підвищеного рівня β_2 -МГ сироватки крові і сечі у дітей з хронічним ПН незалежно від ступеня активності та варіанта захворювання дає можливість використовувати зазначений показник для ранньої діагностики порушення функції каналцевого апарату нирок.

Позитивний кореляційний зв'язок рівнів пептиду крові і сечі та реноспецифічних ферментів сечі у пацієнтів з ПН дозволяє застосовувати зазначені діагностичні методики для лабораторної неінвазивної діагностики порушення функції нирок.

Доведений взаємозв'язок рівня МАУ з показником ШКФ і кореляційна залежність між рівнем ТФР- β у дітей і хронічним ПН дають змогу використовувати цей показник для прогнозування перебігу ПН і своєчасної профілактики склерозування нирок. Ознаки склерозування інтерстицію нирок за даними рівнів β_2 -МГ у крові, сечі та мікроальбуміну сечі були підтверджені результатами РСГ, що є золотим стандартом діагностики.

Ибупрофен по сравнению с фосфомицином при неосложненной инфекции мочевых путей у женщин: рандомизированное контролируемое исследование

Неосложненные инфекции мочевых путей (НИМП) являются частым патологическим состоянием, особенно в общей практике, где на них приходится до 25% назначений антибиотиков. Широкое применение антибиотиков, притом что большинство случаев НИМП являются спонтанно разрешающимися, приводит к повышению резистентности микроорганизмов, что представляет серьезную угрозу для системы здравоохранения. Кишечная палочка, которая является основным возбудителем НИМП, становится все более устойчивой к применяемым антибиотикам, тогда как создание новых противомикробных средств сокращается. Многие современные клинические руководства по первичной медицинской помощи по-прежнему рекомендуют антибиотики в качестве первой линии терапии НИМП, по крайней мере, в тех случаях, когда стандартные мероприятия не приводят к снижению выраженности симптомов. Поскольку инфекция мочевых путей часто разрешается самостоятельно, а ограничение назначений антибиотиков снижает уровень устойчивости микроорганизмов к ним, должны быть предприняты усилия по сокращению частоты применения этих препаратов при НИМП.

В проведенных ранее исследованиях оценивали эффективность плацебо по сравнению с лечением антибиотиками при НИМП, а также целесообразность их отсроченного назначения. Они продемонстрировали более длительное разрешение симптомов и более продолжительную бактериурию, однако без каких-либо серьезных осложнений при выжидательной тактике. Из качественных исследований и опросов известно, что многие женщины с инфекциями мочевых путей знают о потенциальных недостатках антибиотиков и согласны избежать или отложить их применение.

В пилотном исследовании было проведено сравнение симптоматического лечения ибупрофеном и антибиотикотерапии ципрофлоксацином у 79 женщин с НИМП. Несмотря на то что это исследование не обладало достаточной статистической мощностью для получения убедительных результатов, оно продемонстрировало, что ибупрофен не уступал антибиотикотерапии по частоте разрешения симптомов – 24 из 36 женщин выздоровели без назначения антибиотиков.

Целью настоящего исследования было установить, можно ли сократить применение антибиотиков при НИМП за счет симптоматического лечения ибупрофеном (резервируя антибиотикотерапию для женщин, которые обращаются повторно с ухудшением симптоматики или продолжающимися симптомами) без существенного увеличения выраженности симптомов, частоты рецидивов или осложнений.

Методы

Дизайн исследования и участники

Исследование ICUTI (Immediate versus Conditional treatment of Urinary Tract Infection) представляло собой двойное слепое рандомизированное многоцентровое клиническое испытание, в котором сравнивали эффективность терапии ибупрофеном и фосфомицином в двух параллельных группах. За период с февраля 2012 года по февраль 2014 года в 42 отделениях общей практики в северной Германии проводился систематический опрос женщин в возрасте 18–65 лет с типичными симптомами инфекции мочевых путей с целью получения согласия на участие в исследовании. Верхний возрастной предел был выбран с учетом того, что до 2013 года фосфомицин был одобрен только для пациентов в возрасте до 65 лет.

Критериями включения были: дизурия и/или частое мочеиспускание/наличие императивных позывов к мочеиспусканию с или без боли внизу живота.

Основные критерии исключения: любые признаки инфекции верхних мочевых путей (лихорадка, боль в пояснице); сопутствующие состояния, которые могли бы увеличить вероятность осложненного течения (например, беременность или заболевания почек); инфекции мочевых путей в течение последних двух недель; установка мочевого катетера. Также были исключены пациенты, уже получающие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с целью обезболивания или антибиотика, лица с язвенной болезнью в анамнезе, тяжелыми острыми или обострениями хронических заболеваний.

Ход исследования

Всех женщин с симптомами острой инфекции мочевых путей последовательно опрашивали с целью определения критериев участия и исключения. Пациентки, соответствующие критериям отбора, заполняли анкету для оценки тяжести симптомов и нарушения активности. Затем они сдавали образец мочи для проведения экспресс-тестов, культурального исследования и теста на беременность. Участницам выдавали непомеченный пакет лекарственных средств, содержащий либо таблетки ибупрофена (3×400 мг в сутки в течение трех дней) и гранулы плацебо в форме саше 1×1, либо фосфомицина трометамол (1×3 г и таблетки плацебо 3×3 в течение трех дней) в соответствии с рандомизацией. Женщинам рекомендовали повторно проконсультироваться с лечащим врачом, если симптомы сохранялись или ухудшались. В таких случаях по усмотрению врача общей практики могли быть назначены антибиотики с учетом результатов посева образца мочи, полученной на первом визите. Пациентки отмечали ежедневные симптомы и нарушения активности в дневниках. Медсестры собирали данные о симптомах, приеме препаратов и дальнейшем назначении антибиотиков с помощью телефонных звонков на 1, 3, 5 и 7-й день или до выздоровления. На 28-й день также собирались данные о назначении антибиотиков, побочных эффектах и рецидивах инфекций мочевых путей.

Критерии оценки

Две первичные конечные точки оценивали как преимущества, так и риски терапии: общее количество курсов антибиотиков за 28 дней (для терапии инфекции мочевых путей или других состояний) и тяжесть симптомов на протяжении первых 7 дней, измеренную как площадь под кривой суммарной оценки симптомов (дизурия, частота мочеиспускания/императивные позывы к мочеиспусканию, боль внизу живота). Каждый из симптомов оценивали по пятибалльной шкале от 0 (отсутствует) до 4 (сильный/частый) баллов. Результаты исследования могли быть оценены как положительные, если бы было показано превосходство оцениваемого подхода по первой первичной конечной точке и не меньшая эффективность (non-inferiority) – по второй.

Вторичные конечные точки включали частоту тяжелых нежелательных явлений, осложнений (инфекции мочевых путей с лихорадкой, пиелонефрит, септический синдром), всех неблагоприятных событий, рецидивов (после первоначального разрешения симптомов) до 28-го дня, а также в течение 6 и 12 мес; количество женщин с отсутствием симптомов на 4-й и 7-й день (суммарная оценка симптомов 0 баллов); показатель выраженности симптомов на 4-й и 7-й день; оценку снижения активности в период с 1-го по 7-й день по пятибалльной шкале (0–4 балла) с учетом времени, в течение которого работа или повседневная активность были нарушены из-за инфекции мочевых путей; количество принятых доз антибиотиков в расчете на одного пациента.

Результаты

Рандомизация и исходные характеристики

Популяция ИТТ (intention to treat, намерения лечения) включила 241 женщину, получавшую ибупрофен, и 243 пациентки, принимавшие фосфомицин.

Существенных отличий в исходных характеристиках между двумя группами не было. Отмечались незначительные различия по продолжительности симптомов: у 110 (46%) женщин в группе фосфомицина и 87 (36%) женщин в группе ибупрофена длительность симптомов превышала 2 дня; и частоте рецидивирующих инфекций мочевых путей: чаще у женщин в группе фосфомицина – 54 (23%) по сравнению с 42 (17%) в группе ибупрофена.

Первичные конечные точки

Количество курсов лечения антибиотиками в течение 28 дней было достоверно меньше в группе ибупрофена. Число всех курсов антибиотикотерапии в группе фосфомицина составило 283 (243 в качестве основного лечения, 34 дополнительных курса для лечения инфекции мочевых путей и шесть курсов, предписанных по другим причинам, таким как бронхит, средний отит) по сравнению с 94 в группе ибупрофена (81 для лечения инфекции мочевых путей и 13 по другим причинам). Приведенные данные свидетельствуют о снижении частоты назначения антибиотиков на 66,5% (95% доверительный интервал (ДИ) 58,8–74,4; $p < 0,001$).

На рисунке 1 показано распределение индивидуального количества курсов антибиотиков по рандомизированным группам. Несмотря на то что значительно большее количество женщин из группы ибупрофена получали антибиотики в последующем (21,2%), общее число пациенток из данной группы, которым назначили антибиотики, оказалось ниже на 64,7% ($p < 0,001$).

Как показано на рисунке 2, суммарная оценка тяжести симптомов снизилась в обеих группах в среднем с 6 баллов до начала лечения до менее чем 1 балла на седьмой день терапии.

На рисунке 3 показано распределение площадей под кривой общей выраженности симптомов в группах лечения. Соотношение площадей под кривой в группах ибупрофена и фосфомицина составило 140,5% (95% ДИ 125,4–157,3). То есть заранее установленный предел non-inferiority (125%) был превышен, в связи с чем пришлось отвергнуть гипотезу о не меньшей эффективности симптоматической терапии. При проведении анализа в соответствии с протоколом (per protocol) были получены аналогичные результаты.

Вторичные конечные точки

Результаты по всем вторичным конечным точкам, связанным с симптомами, свидетельствуют в пользу фосфомицина. В первые 4 дня бремя симптомов (площадь под кривой) в группе ибупрофена было значительно большим, чем в группе фосфомицина. Сходные результаты были получены при рассмотрении каждого из симптомов по отдельности (дизурия, частые мочеиспускания/императивные позывы, боль в животе).

При средней продолжительности симптомов 5–6 дней в группе ибупрофена они сохранялись приблизительно на один день дольше.

На 4-й день терапии у 129 (56%) женщин в группе фосфомицина и у 91 (39%) женщин в группе ибупрофена симптомы отсутствовали ($p < 0,001$). На 7-й день доля пациентов без симптомов выросла до 82 и 70% соответственно ($p < 0,001$). У женщин в группе ибупрофена отмечались незначительно повышенные показатели нарушения активности из-за инфекции мочевых путей, связанной как с их работой, так и обычной повседневной деятельностью. На 7-й день 2% женщин предъявляли жалобы на плохое самочувствие в течение большей части дня или постоянно.

Анализ в подгруппах

Среди женщин с положительным результатом посева мочи количество курсов антибиотикотерапии из расчета на одну пациентку составило 0,49 в группе ибупрофена и 1,18 в группе фосфомицина, что соответствует снижению на 58,5% (95% ДИ 49,8–67,0; $p < 0,001$).

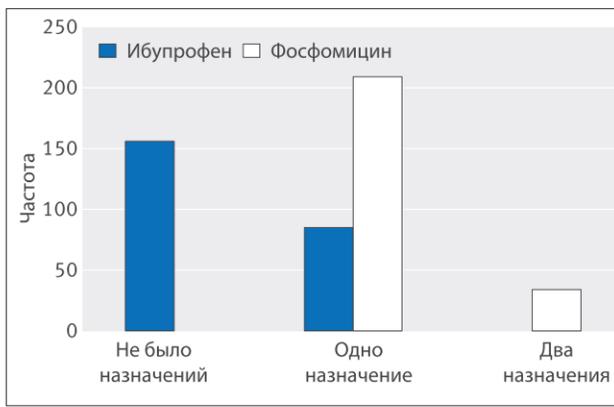


Рис. 1. Общее количество назначений антибиотиков в группах лечения в течение 28 дней (популяция ИТТ)

У женщин с отрицательным результатом посева количество курсов антибиотикотерапии из расчета на одного пациента составило 0,10 в группе ибупрофена и 1,11 в группе фосфомицина, то есть снижение составило 90,7% (95% ДИ 74,3–99,9; $p < 0,001$).

Тяжесть симптомов у больных с отрицательными результатами посева мочи между группами достоверно не отличалась, в то время как у пациентов с положительными результатами группа ибупрофена вновь продемонстрировала более значительную тяжесть симптомов. В отличие от группы ибупрофена в группе фосфомицина не было отмечено никакой разницы по тяжести симптомов между женщинами с положительными и отрицательными результатами посева мочи.

Безопасность

Количество осложнений различалось между группами: было зарегистрировано пять случаев пиелонефрита в группе ибупрофена и один случай в группе фосфомицина ($p=0,12$). Женщины, у которых развился пиелонефрит, изначально имели более высокую оценку выраженности симптомов – в среднем 7,5 против 6 баллов. Пять женщин с пиелонефритом обратились за консультацией к своим врачам общей практики с симптомами инфекции верхних мочевых путей (лихорадка, боль в пояснице) в первые семь дней, а одна пациентка – на 16-й день. Все женщины получали лечение амбулаторно и полностью выздоровели.

Частота рецидивов инфекции мочевых путей была сопоставима в обеих группах. Однако достоверно большее количество рецидивов отмечалось в группе фосфомицина, чем ибупрофена, после 14-го дня (11 vs 6%; $p=0,049$). Из них имели в анамнезе рецидивирующие инфекции мочевых путей 36% женщин (5 из 14) в группе ибупрофена и 60% (16 из 27) в группе фосфомицина. Напротив, в группе ибупрофена у большего количества женщин были ранние рецидивы (до 14-го дня), но это различие не было статистически значимым (5 vs 3%, $p=0,18$).

Не было отмечено существенных различий между группами по частоте неблагоприятных событий, не связанных с инфекцией мочевых путей. В группе фосфомицина 57/243 женщин сообщили о 64 нежелательных явлениях, в группе ибупрофена – 42/241. Желудочно-кишечные симптомы (тошнота, диарея) чаще отмечались в группе фосфомицина (15 против 6). Такие осложнения, как сыпь и молочница, встречались в единичных случаях.

У 4 пациенток в группе ибупрофена зафиксированы тяжелые нежелательные явления, требовавшие госпитализации, но только один случай (желудочно-кишечное кровотечение) был потенциально связан с приемом лекарственного средства. У этой женщины оказались не диагностированные ранее язва желудка и алкогольиндуцированный гепатит.

Обсуждение

Стартовая симптоматическая терапия ибупрофеном сократила общее количество курсов лечения антибиотиками у женщин с НИМП на 67% по сравнению с незамедлительной терапией фосфомицином, однако такая стратегия привела к повышению тяжести симптомов и росту количества случаев пиелонефрита. Тем не менее две трети женщин в группе ибупрофена выздоровели без лечения антибиотиками. В течение 28 дней 34% женщин из группы ибупрофена получали лечение антибиотиками в связи с продолжающимися или усугубляющимися симптомами по сравнению с 14% в группе фосфомицина. Эти результаты соответствуют данным, полученным ранее в пилотном исследовании.

В приведенном исследовании более низкое потребление антибиотиков в группе ибупрофена было достигнуто ценой более высокой выраженности симптомов в первые

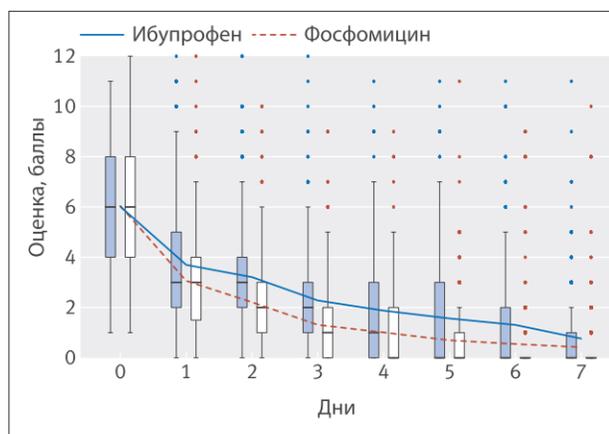


Рис. 2. Общая оценка выраженности симптомов (дизурия, частое мочеиспускание/императивные позывы, боль внизу живота) в течение первых 7 дней в группах лечения (популяция ИТТ)

семь суток с соотношением площадей под кривой 140%. Хотя, по имеющимся сведениям, ибупрофен ранее не сравнивали с плацебо у женщин с инфекцией мочевых путей, вероятно, он эффективен с точки зрения облегчения симптоматики. В данном исследовании 67% женщин из группы ибупрофена выздоровели без использования антибиотиков. В проведенном ранее рандомизированном контролируемом испытании, посвященном сравнению эффективности плацебо и антибиотиков в терапии НИМП, в группе плацебо выздоровели 54% участников. В другом подобном исследовании 28% женщин излечились без применения каких-либо антибиотиков в течение недели.

Что касается безопасности, то в группе ибупрофена было зафиксировано большее количество случаев пиелонефрита. Такая же тенденция наблюдалась по частоте ухудшения симптомов, инфекций мочевых путей с лихорадкой и ранних рецидивов (до 14-го дня). Существует немного данных об эпидемиологии пиелонефрита. В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований, сравнивавших плацебо с антибиотиками, заболеваемость пиелонефритом варьировала в пределах 0,4–2,6%. Заболеваемость пиелонефритом в группе ибупрофена в данном исследовании была сравнительно высокой (2,1%). Поскольку исследование не было спланировано таким образом, чтобы обнаружить существенные различия в отношении риска развития пиелонефрита, остается неясным, является ли это случайностью, обусловлено отсутствием лечения антибиотиками или же влиянием ибупрофена на мочеполовую систему. Необходимы дальнейшие исследования этого вопроса.

В рассматриваемом исследовании ибупрофен использовали для облегчения симптомов инфекции мочевых путей. Наличие дополнительного антимикробного действия ибупрофена в отношении *E. coli* было высказано Obad и соавт., однако данное предположение еще не подтверждено. В настоящее время эту же гипотезу рассматривают Vik с коллегами.

Рецидивы инфекций мочевых путей (с 14-го по 28-й день) были более частыми в группе фосфомицина. Возможно, это связано с тем, что большее количество женщин с исходно рецидивирующей инфекцией мочевых путей были рандомизированы в группу фосфомицина. Кроме того, антибактериальная терапия может способствовать развитию рецидивов инфекций мочевых путей. В недавно проведенном исследовании было показано, что женщины с бессимптомной бактериурией, получавшие антибиотики, в последующие 12 мес имели существенно более высокий риск симптомной инфекции мочевых путей по сравнению с пациентками, которые антибиотики не получали.

Для валидности и соответствия рутинной общей практике был выбран симптоматический подход, что созвучно с требованиями руководств по оказанию первичной медицинской помощи. Поэтому исследователи не стали ждать результатов посева мочи перед рандомизацией, и женщины с отрицательными результатами посева мочи тоже были включены в исследование. Результаты оценки симптомов и анализов мочи, в том числе количество отрицательных посевов мочи на момент включения, сопоставимы с данными других исследований. Анализ в подгруппах в зависимости от результатов посева мочи показал достоверные отличия по обеим первичным конечным точкам в группе ибупрофена: у женщин с отрицательными результатами отмечалась значительно меньшая тяжесть симптомов, а у пациенток с положительными результатами достоверно сократилось использование антибиотикотерапии.

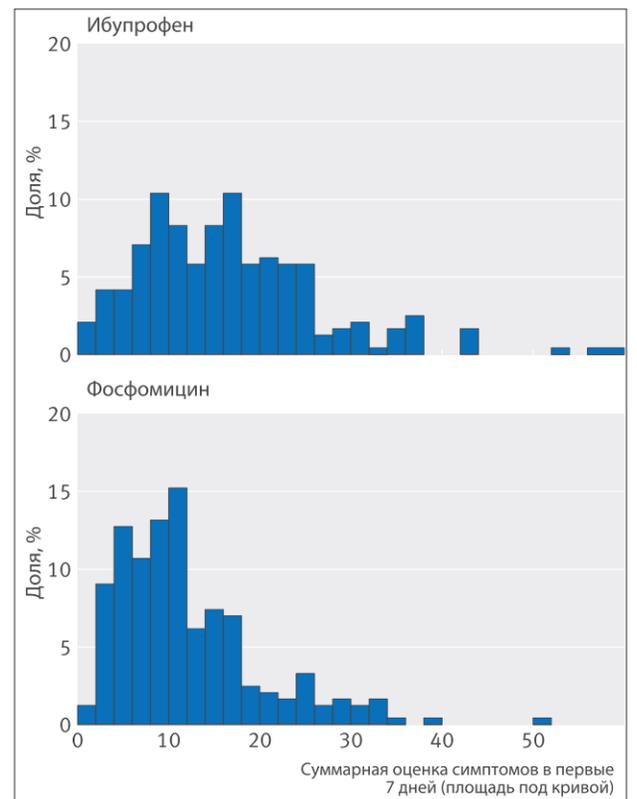


Рис. 3. Распределение площадей под кривой общей оценки выраженности симптомов (дизурия, частое мочеиспускание/императивные позывы, боль внизу живота) в течение первых 7 дней в группах лечения (популяция ИТТ)

Полученные данные свидетельствуют о том, что результаты посева мочи в значительной степени позволяют прогнозировать индивидуальные преимущества назначения антибиотиков, хотя значительная часть пациенток с положительными результатами вовсе не нуждались в применении антибиотиков. Такой критерий, как наличие бактериального роста, было бы целесообразно включить в будущие стратегии антибиотикотерапии, что позволит сократить количество назначений данных препаратов. С появлением достаточно надежных экспресс-тестов время до начала целенаправленной терапии может быть сокращено по сравнению с обычным микробиологическим исследованием, результаты которого обычно доступны только через несколько дней. Европейские исследования по изучению эффективности такого теста для инфекций мочевых путей продемонстрировали, что результаты могут быть получены уже через 24 ч. Дальнейшие исследования помогут уточнить, какие женщины с положительными результатами посева нуждаются в назначении антибиотиков, а каким достаточно симптоматической терапии.

Общая частота нежелательных явлений была сравнительно низкой в обеих группах. Единственным серьезным неблагоприятным событием, связанным с приемом ибупрофена, был случай желудочно-кишечного кровотечения у женщины, страдающей алкоголизмом и недиагностированной язвенной болезнью желудка и алкогольиндуцированным гепатитом. Хотя у здоровых молодых женщин вероятность развития данного осложнения крайне низкая, его риск следует тщательно оценивать перед назначением ибупрофена.

Выводы

Результаты проведенного исследования опровергают гипотезу о не меньшей эффективности стартового симптоматического лечения НИМП, поэтому авторы не считают возможным рекомендовать широкое применение ибупрофена в качестве первой линии терапии. Тем не менее такой вариант лечения можно обсудить с пациентками с легкой и умеренной выраженностью симптомов НИМП с целью совместного принятия решения относительно лечения или в рамках стратегии отсроченного назначения антибиотикотерапии. Необходимы дальнейшие исследования для выявления тех пациенток, у которых симптоматическое лечение будет достаточным. Такой подход позволит значительно сократить применение антибиотиков, по крайней мере, у женщин с легкими и умеренными симптомами НИМП, в частности, с отрицательными результатами культурального исследования.

Список литературы находится в редакции.
Статья напечатана в сокращении.

Перевод с англ. Вячеслава Килимчука

ВМЖ 2015;351: h6544

Мужское бесплодие

Руководство Европейской ассоциации урологов, 2015 г.

Группа Европейской ассоциации урологов (EAU), занимающаяся разработкой Клинических рекомендаций по лечению мужского бесплодия, подготовила этот документ в помощь медицинским работникам, основываясь на данных доказательной медицины. Чаще всего урологи первыми обследуют мужчин при подозрении на наличие бесплодия. Мужское бесплодие может быть многофакторной проблемой, требующей привлечения специалистов смежных областей.

Рекомендации, представленные в настоящем документе, основаны на систематическом обзоре литературы, доступной в Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials и списках литературы, цитированной в научных статьях и обзорах. Использовался контролируемый словарь базы данных Medical Subject Headings (MeSH) по протоколу «свободный текст». Вводили фразу «мужское бесплодие» в сочетании с терминами «диагностика», «эпидемиология», «обследование», «лечение», «нарушение сперматогенеза», «генетические нарушения», «обструкция», «гипогонадизм», «варикоцеле», «крипторхизм», «рак яичка», «инфекции добавочных мужских желез», «идиопатический», «контрацепция», «нарушение эякуляции» и «криоконсервация». Группа экспертов изучила эти материалы и выбрала статьи с наиболее высоким уровнем доказательств в соответствии с адаптированной градацией Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах (табл. 1). Указывался уровень рекомендаций для обеспечения ясности между надлежащими доказательствами и указанными рекомендациями (табл. 2).

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства получены в результате метаанализа рандомизированных исследований
1b	Доказательства получены в результате хотя бы одного рандомизированного исследования
2a	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного контролируемого, но не рандомизированного исследования
2b	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного экспериментального исследования другого типа
3	Доказательства получены в результате хорошо организованных неэкспериментальных описательных исследований, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования и исследования отдельных случаев
4	Доказательства основаны на сообщении и мнении комитета экспертов или клиническом опыте

Уровень	Основание рекомендаций
A	Требует не менее одного рандомизированного клинического исследования хорошего качества, оформленного в виде публикации, содержащей специфические рекомендации (уровни доказательств 1a, 1b)
B	Требует наличия хорошо контролируемых клинических исследований без рандомизации по теме рекомендаций (уровни доказательств 2a, 2b, 3)
C	Требует доказательств, основанных на докладах экспертных комитетов или мнении/или клиническом опыте признанных авторитетов. Указывает на отсутствие клинических исследований хорошего качества, напрямую приложимых к рекомендациям (уровень доказательств 4)

Под бесплодием понимается отсутствие в течение 1 года и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства (ВОЗ).

Приблизительно 15% сексуально активных пар не достигают беременности в течение 1 года и обращаются за помощью по этому поводу. В конечном счете 5% пар остаются бездетными, несмотря на попытки лечения. У половины (50%) бездетных пар бесплодие связано с «мужским фактором», проявляющимся отклонениями в параметрах эякулята. В ряде случаев женщина с хорошей способностью к зачатию может компенсировать субфертильность мужчины, поэтому обычно бесплодие проявляется при снижении фертильности у обоих партнеров.

Фертильность мужчин может снижаться в результате следующих факторов:

- врожденные или приобретенные аномалии мочеполовых органов;
- инфекции мочеполовой системы;

- повышение температуры в мошонке (например, вследствие варикоцеле);
- эндокринные нарушения;
- генетические отклонения;
- иммунологические факторы.

По меньшей мере в 30-40% причинный фактор мужского бесплодия не выявляется (идиопатическое бесплодие). У этих пациентов в анамнезе нет проблем с фертильностью, изменений при физикальном осмотре и в лабораторных данных гормональных исследований. При этом в анализе эякулята выявляется снижение числа сперматозоидов (олигозооспермия), снижение подвижности сперматозоидов (астенозооспермия) и большое число сперматозоидов с измененной формой (тератозооспермия). Эти изменения в спермограмме часто наблюдаются одновременно и обозначаются как олигоастенотератозооспермия (ОАТ-синдром). В таблице 3 суммированы основные факторы, ассоциированные с мужским бесплодием. Идиопатическое мужское бесплодие обычно связано с гормональными нарушениями, возникающими вследствие загрязнения окружающей среды, процессом накопления свободных радикалов кислорода, генетическими отклонениями.

Диагноз	Все пациенты (n=12 945)	Пациенты с азооспермией (n=1446)
Все	100%	11,2%
Бесплодие с известной (вероятной) причиной	42,6%	42,6%
Нарушение опущения яичек	8,4	17,2
Варикоцеле	14,8	10,9
Аутоантитела к сперме	3,9	–
Опухоль яичек	1,2	2,8
Другие причины	5,0	1,2
Идиопатическое бесплодие	30,0	13,3
Гипогонадизм	10,1	16,4
Синдром Клайнфельтера (47, XXY)	2,6	13,7
Мужской пол с XX	0,1	0,6
Первичный гипогонадизм неизвестной этиологии	2,3	0,8
Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм	1,6	1,9
Синдром Каллмана	0,3	0,5
Идиопатический гипогонадотрофический гипогонадизм	0,4	0,4
Резидуальный после операции на гипофизе	<0,1	0,3
Другие причины	0,8	0,8
Поздний гипогонадизм	2,2	–
Конститутивная задержка пубертата	1,4	–
Системные заболевания	2,2	0,5
Криоконсервация при злокачественном новообразовании	7,8	12,5
Опухоль яичек	5,0	4,3
Лимфома	1,5	4,6
Лейкоз	0,7	2,2
Саркома	0,6	0,9
Нарушение эрекции/эякуляции	2,4	–
Обструкция	2,2	10,3
Вазэктомия	0,9	5,3
Муковисцидоз	0,5	3,1
Другие причины	0,8	1,9

Прогностические факторы мужского бесплодия:

- длительность бесплодия;
- первичное или вторичное бесплодие;
- данные спермограммы;
- возраст и фертильность партнерши.

В бесплодных парах с длительностью наблюдения 2 года и с олигозооспермией в качестве первичной причины бесплодия кумулятивный уровень беременностей

составляет 27%. Во многих западных странах женщины откладывают первую беременность, мотивируя это необходимостью завершения образования, затем началом профессиональной карьеры. Возраст женщины – наиболее важный прогностический фактор, независимо влияющий на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий. У женщин в возрасте 35, 38 и >40 лет по сравнению с 25-летними потенциал к зачатию снижается до 50, 25 и <5% соответственно.

Рекомендации	Уровень
Для определения причины бесплодия необходимо проводить одновременное обследование обоих партнеров	C
При диагностике и лечении мужского бесплодия необходимо учитывать фертильный статус женщины, так как он может влиять на конечный результат	B
Уролог-андролог должен обследовать каждого мужчину с бесплодием на наличие нарушений со стороны мочеполовой сферы. Это относится ко всем пациентам со снижением качества эякулята. Для назначения соответствующего лечения (лекарственное лечение, операция, вспомогательные репродуктивные технологии) необходимо поставить диагноз	C

При наличии в анализе эякулята отклонений от нормы показано обследование у андролога (табл. 4). Определение лечебной тактики напрямую зависит от результатов спермограммы при основном условии стандартизации работы лабораторий, занимающихся лабораторным исследованием. Показатели анализа эякулята стандартизируются ВОЗ и распространяются в публикации ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека, взаимодействию сперматозоидов и слизистой шейки матки. Достигнут консенсус о том, что современная сперматология должна следовать последним рекомендациям без каких-либо исключений.

Параметр	Нижняя граница показателя
Объем эякулята, мл	1,5 (1,4-1,7)
Общее количество сперматозоидов (10 ⁶ в эякуляте)	39 (33-46)
Концентрация сперматозоидов (10 ⁶ в мл)	15 (12-16)
Подвижность – поступательные (категория a) и непоступательные движения (категория b), %	40 (38-42) и более подвижных сперматозоидов (категория a+b)
Сперматозоиды с поступательным движением, %	32 (31-34)
Жизнеспособность (количество живых сперматозоидов, %)	58 (55-63)
Морфология – нормальные формы, %	4 (3-4)
Другие пороговые значения, определенные консенсусом	
pH	>7,2
Пероксидаза-позитивные лейкоциты (10 ⁶ /мл)	<1
MAR-тест – подвижные сперматозоиды, покрытые антителами, %	<50
Тест на иммуногенность подвижных сперматозоидов с адгезированными частицами, %	<50
Содержание цинка в эякуляте, нмоль/эякулят	≥2,4
Содержание фруктозы в эякуляте, нмоль/эякулят	≥13
Содержание нейтральной α-глюкозидазы в эякуляте, мМЕ/эякулят	≤20

Если в соответствии с критериями ВОЗ показатели эякулята находятся в пределах нормативных показателей, то достаточно выполнения 1 теста. Если имеются отклонения от нормы по крайней мере 2 показателей, то это является показанием к обследованию у андролога. Важно различать следующие понятия для описания отклонений от нормативных показателей эякулята:

- олигозооспермия: <15 млн сперматозоидов в 1 мл;
- астенозооспермия: <32% подвижных сперматозоидов;
- тератозооспермия: <4% сперматозоидов нормальной формы.

Довольно часто все 3 параметра встречаются вместе (ОАТ-синдром). В случаях выраженного ОАТ-синдрома (<1 млн сперматозоидов/мл), как при азооспермии, отмечается высокая встречаемость обструкции семенных путей (1-, 2-сторонней), а также генетических аномалий.

Рекомендації	Уровень
Если в соответствии с критериями ВОЗ имеются отклонения от нормы по крайней мере 2 показателей, то это является показанием к андрологическому обследованию	A
Оценка андрогенного статуса должна проводиться в соответствии со стандартами ВОЗ по обследованию, постановке диагноза и лечению бесплодных пар. Это позволяет использовать методы доказательной медицины в такой междисциплинарной области, как репродуктивная медицина	C
Анализ эякулята должен проводиться согласно рекомендациям по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействию сперматозоидов с цервикальной слизью	A

Тестикулярная недостаточность (сперматогенные нарушения)

Тестикулярная недостаточность и, как следствие, сперматогенные нарушения вызываются любыми причинами, за исключением заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и обструкции мужских половых путей. Это наиболее частая форма снижения мужской фертильности. Тестикулярная недостаточность имеет различную этиологию, но проявляется клинически как тяжелая ОАТ или необструктивная азооспермия (НОА).

Причины тестикулярной недостаточности представлены в таблице 5.

Причины тестикулярной недостаточности
Врожденные патологии <ul style="list-style-type: none"> • Анорхия • Врожденные факторы (дисгенезия яичек) • Генетические аномалии (аномалии кариотипа, включая синдром Клайнфельтера, микроделеции Y-хромосомы, другие генные мутации)
Приобретенная патология (травма, перекрут яичка, операции) <ul style="list-style-type: none"> • Последствия воспалительного процесса (орхит) • Действие экзогенных факторов (лекарственные препараты, цитотоксические лекарства, облучение, высокие температуры) • Системные заболевания (цирроз печени, почечная недостаточность) • Варикоцеле • Хирургические операции, которые могут нарушить кровоснабжение яичек
Идиопатические формы <ul style="list-style-type: none"> • Неизвестная этиология

К типичным находкам при сборе анамнеза и физикальном осмотре пациентов с тестикулярной недостаточностью относятся:

- крипторхизм;
- перекрут яичка;
- мочеполовые инфекции;
- травма яичка;
- действие токсинов окружающей среды;
- действие гонадотоксичных лекарственных препаратов;
- действие облучения или химических веществ;
- рак яичка;
- отсутствие яичек;
- нарушения вторичных половых признаков;
- гинекомастия;
- объем и консистенция яичек, отличающиеся от нормы;
- варикоцеле.

Стандартное обследование включает анализ эякулята и определение уровня гормонов. Другие исследования могут потребоваться в зависимости от конкретной ситуации.

Обычно у мужчин с тестикулярной недостаточностью присутствует гипергонадотропный гипогонадизм (высокий уровень фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, иногда в сочетании с низким уровнем тестостерона). Уровень ФСГ коррелирует с числом сперматогоний:

- при отсутствии сперматогоний или при значительном снижении их числа уровень ФСГ обычно повышен;
- при нормальном числе сперматогоний, но при полной блокаде сперматоцитов или сперматид уровень ФСГ находится в пределах нормальных значений.

В определенных случаях по уровню ФСГ не точно прогнозируется состояние сперматогенеза. Последние данные показывают сильную корреляцию между низким уровнем ингибина В и поражением сперматогенной ткани.

Биопсия может быть частью лечебного плана ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида) у больных с клиническими признаками НОА. Сперматогенез может быть фокальным. Примерно у 50-60% мужчин обнаруживаются сперматозоиды, которые могут быть использованы при ИКСИ.

Большинство авторов рекомендуют брать образцы из нескольких участков яичка. Отмечается хорошая корреляция между морфологическими находками при диагностической биопсии яичка и вероятностью обнаружения зрелых сперматозоидов во время исследования эякулята и ИКСИ.

Не обнаружено четкой взаимосвязи между успешным забором сперматозоидов и уровнями ФСГ, ингибина В или объемом яичка. В случае полной AZFa- и AZFb-микроделеции вероятность выделения сперматозоидов практически равна нулю. Аспирация сперматозоидов из яичка (TESA) — метод выбора, показывающий превосходную воспроизводимость. Микрохирургическое извлечение сперматозоидов может увеличить вероятность получения сперматозоидов, хотя сравнительные исследования на данный момент отсутствуют. После выделения яичка жидкость из канальца большого диаметра аспирируется под контролем операционного микроскопа. Частота осложнений в этом случае ниже, чем при классической TESE (выделение сперматозоидов из ткани яичка). О положительном результате применения microTESE сообщают даже при такой патологии, как синдром клеток Сертоли.

Результаты ИКСИ хуже при использовании сперматозоидов, полученных от мужчин с НОА, по сравнению со сперматозоидами, полученными из эякулята и от мужчин с обструктивной азооспермией (ОА):

- рождаемость ниже при НОА, чем при ОА (19 против 28%);
- уровень фертильности и имплантации значительно ниже;
- частота выкидышей выше при НОА, чем при ОА (11,5 против 2,5%).

При ОА нет статистически значимой разницы в результатах ИКСИ при использовании сперматозоидов из ткани яичка или его придатка. Также не получено достоверных различий в результатах ИКСИ при использовании свежего или размороженного после криоконсервации эякулята.

Рекомендации	Уровень
Мужчинам с НОА может быть предложено выделение сперматозоидов из яичка для криоконсервации и их последующего внутриплазматического введения в яйцеклетку	A
Для повышения шансов выделения сперматозоидов у мужчин с НОА рекомендуется использование методов хирургической экстракции сперматозоидов (повторно или микрохирургически)	A
Мужчины — кандидаты на экстракцию спермы должны пройти генетическое тестирование	A
Биопсия яичек — лучшая процедура для получения точного гистологического диагноза и одновременной экстракции спермы	A

Генетические нарушения при бесплодии

Урологи, практикующие в сфере репродуктивной андрологии, должны владеть знаниями о генетических основах мужской фертильности на уровне, достаточном для формирования обоснованных рекомендаций бесплодным парам, желающим иметь детей и обратившимся по этому поводу. Мужчинам со сниженным числом сперматозоидов должен быть предоставлен обоснованный шанс отцовства с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), внутрицитоплазматической инъекции сперматозоида и получения сперматозоидов из придатка яичка или ткани яичка в случае азооспермии. У бесплодных мужчин в сперматозоидах чаще обнаруживаются анеуплоидия, другие генетические изменения и повреждение ДНК, что определяет возможность передачи генетических изменений потомству. Хотя сегодня существуют перспективы для скрининга сперматозоидов, обычная клиническая практика основана на скрининге образцов периферической крови.

Хромосомные aberrации

Хромосомные нарушения могут быть связаны как с нарушением числа (например, трисомия), так и структуры хромосом (например, инверсии или транслокации). В обзоре объединенных данных 11 публикаций результатов исследований, включивших 9766 бесплодных мужчин, частота хромосомных аномалий составила 5,8%. Изменения в Y-хромосоме встречались у 4,2%, а отклонения в аутосомных хромосомах — у 1,5% бесплодных мужчин. Для сравнения: уровень отклонений, по данным 3 крупных исследований, среди 94 465 новорожденных младенцев мужского пола составил 0,38%, из которых у 131 (0,14%) были изменения в половых хромосомах и у 232 — aberrации в аутосомных хромосомах (0,25%).

Чем тяжелее тестикулярная недостаточность, тем выше встречаемость хромосомных aberrаций. У пациентов с концентрацией сперматозоидов $<10 \times 10^6/\text{мл}$ в 10 раз чаще (4%) по сравнению с общей популяцией встречаются нарушения аутосомных хромосом преимущественно

структурного характера. Наибольший риск выявления хромосомных aberrаций отмечается у мужчин с азооспермией. На основании частоты встречаемости хромосомных aberrаций у пациентов с различной концентрацией сперматозоидов кариотипирование рекомендуется проводить мужчинам с азооспермией и с олигозооспермией при концентрации сперматозоидов $<10 \times 10^6/\text{мл}$. При наличии в семейном анамнезе рецидивирующих аборт, задержки умственного развития рекомендовано проведение анализа кариотипа независимо от концентрации сперматозоидов.

Нарушения в половых хромосомах (синдром Клайнфельтера и его варианты — 47, XXY; 46, XY/47, XXY мозаицизм)

Синдром Клайнфельтера — наиболее распространенная частая патология половых хромосом. У взрослых мужчин с синдромом Клайнфельтера при осмотре выявляются маленькие плотные яички, в которых отсутствуют герминогенные клетки. Фенотип может варьировать от мужчин с нормальной вирилизацией до наличия одного из проявлений андрогенного дефицита: оволосения по женскому типу, недостатка волос на теле, длинных рук и ног из-за позднего окостенения эпифизов трубчатых костей. Функция клеток Лейдига при синдроме Клайнфельтера также зачастую нарушена. Уровень тестостерона нормальный или низкий, уровень эстрадиола нормальный или повышен, уровень ФСГ повышен. Либида часто нормальное, несмотря на сниженный уровень тестостерона, но с возрастом может потребоваться андрогензаместительная терапия. Наличие герминогенных клеток и продукция сперматозоидов у больных с мозаицизмом при синдроме Клайнфельтера варьирует — 46 XY/47 XXY. Описано 1 клиническое наблюдение мужчины с синдромом Клайнфельтера со сниженным сперматогенезом, которому была рекомендована хирургическая экстракция сперматозоидов. Клинические исследования на основании FISH-анализа сперматозоидов показали, что чем выше частота хромосомных нарушений и встречаемость анеуплоидии в аутосомных хромосомах (дисомия 13, 18 и 21 хромосом), тем более серьезной является проблема хромосомной патологии плода, зачатого с использованием ИКСИ. Образование сперматозоидов 24XY встречается у 0,9-7% мужчин с мозаицизмом при синдроме Клайнфельтера и у 1,36-25% мужчин с соматическим кариотипом 47XXY. К настоящему времени сообщается о рождении 49 здоровых детей и 1 ребенка с кариотипом 47XXY при использовании ИКСИ без предимплантационной генетической диагностики (ПГД, PGD). Однако исследования, основанные на ИКСИ в сочетании с ПГД у 113 эмбрионов, показали, что по сравнению с контролем имеется значительное снижение частоты получения нормальных эмбрионов от пар с синдромом Клайнфельтера (54 против 77,2%). Из-за серьезного учащения нарушений в половых и аутосомных хромосомах эмбрионов у пациентов с синдромом Клайнфельтера строго рекомендуется ПГД или амниоцентез для исследования кариотипа. Мужчины с синдромом Клайнфельтера требуют длительного наблюдения. При снижении уровня тестостерона до гипогонадотропного уровня, необходимо проведение андрогензаместительной терапии.

Все мужчины с синдромом Клайнфельтера, которым была выполнена биопсия яичка с целью выделения сперматозоидов, в последующем нуждаются в длительном наблюдении за эндокринным статусом.

Нарушения в аутосомных хромосомах

Консультация генетика должна быть предложена парам, обратившимся для лечения бесплодия (включая методы ЭКО), в случаях, когда известно, что у мужчины имеются генетические нарушения аутосомных хромосом, подтвержденные исследованием кариотипа.

Хромосомные aberrации сперматозоидов

Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH — fluorescence in situ hybridization) с помощью нескольких красителей позволяет определить состояние хромосомного аппарата сперматозоидов. Анеуплоидия в сперматозоидах, особенно в половых хромосомах, ассоциирована с тяжелыми нарушениями сперматогенеза, также она наблюдается при наличии транслокаций. В основном FISH-анализ сперматозоидов относится к области научных исследований, его следует применять для оценки состояния сперматозоидов у мужчин с определенными андрологическими заболеваниями. Данные методы необходимы для отделения популяции сперматозоидов с генетическими отклонениями от нормальных сперматозоидов либо для безошибочного исследования и отбора отдельных сперматозоидов для выполнения ЭКО/ИКСИ.

Продолжение на стр. 38

Мужское бесплодие

Руководство Европейской ассоциации урологов, 2015 г.

Продолжение. Начало на стр. 36

Генетические дефекты

У мужчины есть только 1 X-хромосома. При X-сцепленном типе наследования мутация клинически проявляется у мужчин, но в дальнейшем передается только дочерям.

Синдром Каллмана – наиболее частая патология, ассоциируемая с мужским бесплодием и имеющая X-сцепленный рецессивный тип наследования. У пациентов с синдромом Каллмана выявлена делеция гена KALIG-1, который локализуется на хромосоме Xp22.3. Различные нововывявленные генные аутомно-рецессивные мутации также могут привести к развитию синдрома Каллмана. Для пациентов с данным синдромом характерны гипогонадотропный гипогонадизм и аносмия, кроме этого могут иметь место и другие клинические проявления: лицевая асимметрия, волчья пасть, монохромазия, глухота, крипторхизм и аномалии развития надпочечников. Можно относительно легко индуцировать сперматогенез с помощью гормонального лечения.

До начала лечения рекомендуется генетический скрининг. Лечение гонадотропинами в подавляющем большинстве случаев может привести к естественному зачатию (даже при относительно низком количестве сперматозоидов в эякуляте), следовательно, выявление пораженного гена (сцепленного с X-хромосомой аутомно-доминантного или аутомно-рецессивного типа) может обеспечить более точное генетическое консультирование, например позволит определить риск передачи генетических нарушений потомству.

Легкая форма синдрома нечувствительности к андрогенам (ЛСНА). Ген рецептора андрогенов (РА) располагается на длинном плече X-хромосомы. Мутации этого гена могут привести к различным формам синдрома нечувствительности к андрогенам (СНА) – от легкой до полной. Фенотипическими признаками полной формы синдрома нечувствительности к андрогенам (ПСНА) являются наличие женских наружных половых органов и отсутствие волос на лобке (синдром Морриса). Неполная форма СНА имеет различные фенотипические проявления – от преимущественно женского фенотипа, наружных половых органов промежуточного типа до преимущественно мужского фенотипа с микропенисом, промежуточной гипоспадией и крипторхизмом. Последний вариант фенотипа носит название синдрома Рейфенштейна.

При вышеприведенных тяжелых формах нечувствительности к андрогенам отсутствует риск передачи генетических нарушений в связи с тем, что такие мужчины не могут иметь биологических детей. У пациентов с ЛСНА мужское бесплодие – первичное и иногда единственное клиническое проявление. Дефекты гена РА, вызывающие бесплодие при отсутствии каких-либо других клинических проявлений, – редкая форма болезни. Описано только несколько подобных мутаций у бесплодных мужчин.

Другие абберации X-хромосомы. На X-хромосоме, особенно на премейотических генах, по сравнению с аутомно-рецессивными генами было выявлено неожиданно большое количество генов со специфическим для яичек или с обогащенным типом экспрессии, которые были гиперэкспрессированы на X-хромосоме. К настоящему времени в малых популяционных исследованиях проведен скрининг только по 2 новым генам – USP26 и TAF7L. Связи какого-либо из них с мужским бесплодием выявлено не было.

Y-хромосома и мужское бесплодие

Впервые связь между азооспермией и делецией длинного плеча Y-хромосомы, обнаруженной микроскопически, была установлена Tierpolo и Zuffardi в 1976 г. Сообщения о микроделециях в Y-хромосоме и мужском бесплодии были опубликованы в 1992 г., в дальнейшем был описан еще ряд подобных случаев. Микроделеции были обнаружены в 3 несовпадающих участках Y-хромосомы: AZFa-b-c. Всего через несколько лет после открытия 3 субрегионов AZF, после точного распознавания Y-структуры в Yq11, стало очевидным, что субрегионы AZFb и AZFc накладываются друг на друга, а субрегион AZFd не существует. Делеции, проявляющиеся клинически, захватывают частично или в подавляющем большинстве случаев полностью 1 или более субрегион AZF. Именно они, как правило,

представляют собой молекулярно-генетическую основу тяжелой олигозооспермии и азооспермии. В каждом регионе (a, b, c) выявлены разные кандидатные гены, однако их роль в сперматогенезе по большей части остается неизвестной. Так как делеции возникают в нескольких генах, а не в 1, роль гена AZF не может быть достоверно экстраполирована на основании фенотипа AZF-делеции. Поэтому остается неясным, все ли эти гены вовлечены в контроль за сперматогенезом. Геноспецифические делеции, при которых выпадает только 1 ген, обнаруживались только в субрегионе AZFa. Эти исследования позволяют предположить, что ген USP9Y не является необходимым для сперматогенеза и что он, скорее всего, «тонкий настройщик» выработки сперматозоидов. В субрегионе AZFc был описан новый тип Yq-делеций, ему было дано название «gr/gr-делеция». При этой делеции выпадает половина субрегиона AZFc, что приводит к изменению процента мульткопий генов, расположенных внутри этого субрегиона (таких как DAZ, CDY1, BPY2).

Клиническая значимость Yq-делеций долгое время обсуждалась в основном из-за больших различий в их встречаемости по данным различных авторов, а также из-за наличия этих делеций у фертильных мужчин. Сейчас после более 10 лет клинических исследований можно заключить, что:

- делеции Y-хромосомы не встречаются у мужчин с нормоспермией, поэтому очевидным является ее негативное влияние на сперматогенез;
- делеции Y-хромосомы наиболее часто встречаются у мужчин с азооспермией (8-12%), затем далее – у мужчин с олигозооспермией (7%);
- делеции крайне редко обнаруживаются у мужчин с концентрацией сперматозоидов >5 млн/мл (около 0,7%);
- делеции наиболее часто возникают в субрегионе AZFc (приблизительно 65-70%), затем далее – в субрегионах AZFb и AZFb+c или AZFa+b+c (25-30%), в то время как делеции в субрегионе AZFa встречаются значительно реже (5%);
- полная делеция субрегионов AZFa и AZFb связана с тяжелым тестикулярным фенотипом, синдромом клеток Сертоли и сперматогенным блоком соответственно. Полная делеция субрегиона AZFc приводит к различному фенотипу, от азооспермии до олигозооспермии;
- классическая делеция AZF не связана с повышенным риском крипторхизма или рака яичка.

Специфичность и вышеприведенные генотипические/фенотипические корреляции дают основания для проведения анализа делеций Y-хромосомы в диагностических и прогностических целях при выделении сперматозоидов из яичек.

Благодаря клиническим рекомендациям Европейской ассоциации андрологов (ЕАА) и программе внешнего контроля за качеством, тестирование Y-хромосомы становится более гомогенным и доступным в различных генетических лабораториях. Показания для скрининга AZF-делеций основываются на количестве сперматозоидов и включают в себя азооспермию и тяжелую олигозооспермию (<5млн сперматозоидов/мл эякулята). Клинические рекомендации ЕАА устанавливают праймеры, которые способны выявить >95% клинически значимых делеций.

Некоторые унаследованные мутации связаны с тяжелыми или множественными генерализованными нарушениями в состоянии здоровья, которые сочетаются с бесплодием. Такие пациенты находятся под наблюдением врачей с раннего возраста. Даже при больших возможностях лечения целесообразность последнего должна рассматриваться в контексте заботы о человеке в целом и способностью пары в последующем заботиться о ребенке надлежащим образом.

Мутации при муковисцидозе и мужское бесплодие

Основной причиной муковисцидоза служат мутации гена белка CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) – трансмембранного регулятора муковисцидоза. Муковисцидоз – одно из наиболее частых в европейской популяции наследственных заболеваний с аутомно-рецессивным типом передачи; 4% больных муковисцидозом являются носителями мутации гена – CFTR. Этот ген локализуется на коротком плече 17 хромосомы. Он кодирует мембранный белок, который функционирует как ионный канал, одновременно оказывая влияние на формирование семявыбрасывающих протоков, семенных пузырьков, семявыносящих протоков и дистальных 2/3 придатков яичек. С мутацией гена

CFTR ассоциировано врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока (ВДОСП, CBAVD – congenital bilateral absence of the vas deferens). ВДОСП обнаружено у 2% мужчин с ОА, наблюдающихся в клинике Эдинбурга. В различных странах доля таких мужчин среди больных с ОА варьирует. У каждого 2-го пациента с ВДОСП отмечаются заболевания верхних дыхательных путей. Клинически отсутствие семявыносящих протоков часто не выявляется, поэтому для исключения ВДОСП всех пациентов с азооспермией следует очень тщательно обследовать, особенно мужчин с объемом спермы <1,5 мл и pH <7. Опубликовано большое количество работ с результатами исследований мужчин с ВДОСП на наличие различного рода мутаций. Результаты исследований говорят о том, что чем больше объем и число определений (тестов), тем выше процент мужчин, у которых эти мутации обнаруживаются. Среди 449 мужчин с ВДОСП мутация Delta F508 была обнаружена у 244, мутация R117H у 54, а мутация W1282X – у 37 мужчин; 63 другие мутации были найдены у 19 мужчин, даже при неполном объеме генетических исследований. Поскольку найденных и изученных мутаций у этих больных больше числа определений, следует предполагать, что у всех мужчин с ВДОСП высока вероятность обнаружения тех или иных мутаций. Проводить анализ на все возможные мутации не целесообразно, так как большинство из них в этой специфической популяции мужчин встречается крайне редко. Мутации могут быть найдены в обеих копиях гена CFTR, однако у большинства мужчин с ВДОСП мутация обнаруживается только в 1 аллеле. У некоторых из этих, предположительно гетерозиготных, случаев носительства, может присутствовать неизвестная 2-я мутация. Наличие другого механизма наследования подтверждается тем, что у 2/3 мужчин с ВДОСП также обнаруживается отличающаяся последовательность ДНК (5-я аллель) в кодирующей области гена CFTR. Наличие аллеля 5T признается скорее «мягкой» мутацией, чем полиморфизмом. У каждого пациента с ВДОСП необходимо проводить анализ гена CFTR. Мужчины с ВДОСП часто имеют умеренной степени выраженности клинические проявления муковисцидоза (например, наличие в анамнезе частых легочных инфекций). Следует проводить наблюдение за детьми, являющимися гомозиготными или гетерозиготными носителями по наличию мутации в гене CFTR, родившимися после ИКСИ, в тех случаях, когда у отца имеется ВДОСП.

В случае выявления у мужчины ВДОСП важно проверить его и его партнершу на наличие мутаций муковисцидоза. Если женщина будет являться носителем мутации гена CFTR, пара должна очень тщательно взвесить необходимость использования спермы мужа для ИКСИ, поскольку шанс рождения ребенка с муковисцидозом составит 25%, если ребенок будет гетерозиготным и 50% – если гомозиготным носителем. Если у партнерши искомые мутации не выявлены, шанс наличия у нее неизвестной ранее мутации составляет приблизительно 0,4%.

Одно- или двустороннее отсутствие или патология семявыносящего протока и аномалии почек

Односторонняя аплазия семявыносящего протока обычно сочетается с отсутствием ипсилатеральной почки, что, вероятно, является примером сцепленного наследования. При односторонней аплазии семявыносящего протока мужчины, как правило, остаются фертильными. Чаще всего данное состояние диагностируется как случайная находка во время вазэктомии. У мужчин с односторонним отсутствием семявыносящего протока и мутациями муковисцидоза могут встречаться те же генетические болезни, что и у мужчин с истинным ВДОСП. Тем не менее следует помнить, что у мужчин с двусторонним отсутствием семявыносящего протока и аномалиями развития почек дефектов в гене CFTR не обнаруживается. Мутации гена CFTR являются наиболее частой причиной мужского бесплодия, связанного с врожденным двусторонним нарушением проходимости или отсутствием семявыносящих протоков. Мужчины, у которых выявлено одностороннее отсутствие семявыносящего протока и нормальные почки, или же двустороннее отсутствие, или двусторонние нарушения со стороны семявыносящих протоков, должны быть протестированы на наличие мутаций муковисцидоза. Если результаты отрицательные, а состояние почек ранее не было определено, показано выполнение ультразвукового исследования (УЗИ). Диагностические находки варьируют от сочетания одностороннего отсутствия ипсилатеральной почки и семявыносящего протока до двусторонней аномалии со стороны семявыносящих протоков и почек. Данные примеры показывают, что ВДОСП является генетически гетерогенным заболеванием.

Неизвестные генетические нарушения

Принимая во внимание, что большое количество предполагаемых генов вовлечено в сперматогенез, можно предположить, что мутации или полиморфизм генов-кандидатов, регулирующих сперматогенез, лежат в основе большинства идиопатических форм нарушения сперматогенеза. Тем не менее, несмотря на интенсивные поиски новых генетических факторов, никаких клинически значимых мутаций/полиморфизма генов (кроме тех, которые связаны с Y-хромосомой) до сих пор выявлено не было. Внедрение новых аналитических методов, вероятно, приведет к существенному продвижению в этой области. В случаях недостаточного числа сперматозоидов использование метода ИКСИ позволяет мужчинам с тяжелыми нарушениями сперматогенеза иметь детей в тех ситуациях, которые прежде рассматривались как безнадежные. Это привело к озабоченности тем, что дети, которые появились на свет благодаря ИКСИ, могут родиться с врожденными аномалиями, так как при данном методе дефектные сперматозоиды могут обойти защитные барьеры женского полового тракта и яйцеклетки. При этом, если ранее яйцеклетка не могла быть оплодотворена, то ИКСИ дает ей такую возможность. Кроме того, статистика врожденных аномалий, предоставленная центрами, применяющими технологию ИКСИ, не демонстрирует какого-либо превышения частоты встречаемости врожденных пороков по сравнению с общей популяцией.

Тем не менее дети, рожденные с использованием ИКСИ, имеют повышенный риск развития хромосомных aberrаций de novo (почти в 3 раза выше, чем при естественном зачатии) и врожденных структурных аномалий, переданных от отца. Показания к ИКСИ постоянно расширяются, включая оплодотворение с использованием незрелых форм сперматозоидов. Это подчеркивает важность дальнейшего мониторинга частоты встречаемости аномалий развития плода путем детального анализа генов разных подгрупп, соответствующих клиническому и молекулярному диагнозу отца.

Фрагментация ДНК сперматозоидов

Частота повреждения ДНК в генах сперматозоидов мужчин с олигозооспермией повышена. Это снижает возможность оплодотворения естественным путем и, в меньшей степени, оплодотворяющую способность сперматозоидов при применении таких методов, как ИКСИ. В этих случаях (фрагментация ДНК, повреждение ДНК) отмечается более высокая частота ранних выкидышей. Частота ранних выкидышей может уменьшаться после перевязки варикозно расширенных вен семенного канатика.

Генетическое консультирование и ИКСИ

Бесплодие – это проблема пары, и лучше ее решать совместно, усилиями обоих партнеров. Лучший вариант лечения тот, с которым согласились оба партнера после полного обсуждения деталей генетического риска. Исходно паре необходимо дать полную информацию о рисках для ребенка и помочь им решить вопрос о применении ИКСИ или об отказе от него. В случае конфликта пожеланий пары и интересов будущего ребенка отказ пары от применения ИКСИ может быть этически оправданным. Когда оба партнера являются носителями генетических дефектов (например, мутации гена, вызывающего муковисцидоз), вероятность того, что у ребенка разовьется клиническое проявление патологии и наступит смерть в раннем возрасте после нескольких лет болезни, может достигать 50%. Тем не менее ряд клиницистов и персонал клиник, занимающихся лечением бесплодия, признают неэтичную ситуацию, когда интересы общества, связанные с обязанностями по отношению к будущему ребенку, перевешивают пожелания конкретной пары. Если противоречия подобного рода разрешаются консенсусом, то интересы будущего ребенка, по всей видимости, должны иметь приоритет над интересами пары. Пара также должна рассмотреть возможность предимплантационной диагностики возможной патологии с целью наступления беременности изначально здоровым плодом.

Обструктивная азооспермия

Обструктивная азооспермия – отсутствие сперматозоидов и герминогенных клеток в эякуляте и постэякуляторной моче в связи с двусторонней обструкцией семявыносящих протоков. ОА встречается реже, чем НОА и наблюдается у 15-20% мужчин с азооспермией.

Интраэпидидимальная обструкция составляет 15% всех ОА. Чаще встречаются приобретенные (например, поствоспалительные или посттравматические обструкции), нежели врожденные формы (например, нарушение соединения сети яичка (rete testis) и выносящих протоков). Приобретенные формы более характерны для нарушений проходимости на уровне придатков яичек и семявыносящих протоков.

Рекомендации	Уровень
Стандартный анализ кариотипа следует выполнять всем мужчинам с нарушениями сперматогенеза (<10 млн сперматозоидов/мл), которые обращаются к методу оплодотворения in vitro путем внутрицитоплазматического введения сперматозоидов (ИКСИ)	B
Мужчинам с синдромом Клайнфельтера с возрастом может понадобиться применение андрогензаместительной терапии	A
Все мужчины с синдромом Клайнфельтера нуждаются в длительном наблюдении за эндокринным статусом	A
Мужчинам с тяжелыми нарушениями сперматогенеза (<5 млн сперматозоидов/мл) настоятельно рекомендуется выполнять тест на микроделеции Yq	A
Если у мужчины выявлены структурные аномалии семявыносящего протока (билатеральное отсутствие семявыносящего протока, унилатеральное отсутствие семявыносящего протока), важно исключить наличие у него и партнерши мутаций гена, вызывающего муковисцидоз (CFTR)	A
Генетическое консультирование является обязательным как для пар, у которых при клиническом или генетическом обследовании были найдены генетические дефекты, так и для пациентов, которые могут быть потенциальными носителями наследственных болезней	A

Обструкция на уровне придатка яичка

Чаще всего ОА обусловлена обструкцией на уровне придатка яичка и наблюдается у 30-67% мужчин с азооспермией и снижением уровня ФСГ в 2 раза по сравнению с нормой. Врожденная обструкция на уровне придатка яичка чаще всего манифестирует как ВДОСП, которое в 82% случаев ассоциировано как минимум с одной мутацией гена муковисцидоза. ВДОСП часто сочетается с отсутствием дистальной части придатка яичка и агенезией семенных пузырьков.

Приобретенные формы ОА носят вторичный характер и являются следствием острых (например, гонококкового) или субклинических форм (например, хламидиозного) эпидидимита, наблюдаются чаще, чем врожденные.

Обструкция на уровне семявыносящих протоков является наиболее частой причиной приобретенной ОА после вазэктомии с целью хирургической контрацепции и возможным последующим повреждением герминогенных клеток и фиброзом. Приблизительно 2-6% мужчин после хирургической контрацепции обращаются за восстановлением проходимости семявыносящих протоков. У пациентов, которым ранее выполнялась вазовазостомия, в 5-10% случаев развивается обструкция на уровне придатков яичек в результате разрыва канальцев, что обязательно требует выполнения эпидидимовазостомии. Обструкция семявыносящего протока также может являться осложнением операций по поводу паховых грыж. Полипропиленовая сетка, применяемая при герниопластике, может вызывать фибропластический ответ в окружающих тканях с вовлечением или полной облитерацией семявыносящих протоков.

Наиболее частая врожденная причина обструкции семявыносящих протоков – ВДОСП – часто сопровождается муковисцидозом. Односторонняя агенезия или частичный дефект семявыносящего протока ассоциируется с аномалиями контралатерального протока или агенезией почек в 80 и 26% случаев соответственно. Обструкции на уровне дистальной части семявыносящего протока включают ВДОСП и случайное повреждение семявыносящего протока при выполнении герниопластики.

Обструкция на уровне семявыбрасывающего протока наблюдается приблизительно у 1-3% мужчин с ОА. Эти обструкции могут быть следствием воспаления или сдавления кистами. Обструкции из-за кист обычно носят врожденный характер (например, киста мюллерова протока или киста мочевого синуса/семявыбрасывающего протока) и локализируются в медиальной части простаты между семявыбрасывающими протоками. В мочеоловом синусе измененные один или оба семявыбрасывающих протока опорожняются в кисту, тогда как при аномалиях мюллерова протока семявыбрасывающие протоки смещены латерально и сдавлены кистой.

Парамедианные или латеральные внутрипростатические кисты – кисты вольфовых протоков – редкая патология в клинической практике. Поствоспалительные обструкции семявыбрасывающего протока носят вторичный характер и являются следствием острого, подострого или хронического уретропростатита.

Врожденные или приобретенные полные обструкции семявыбрасывающих протоков зачастую сопровождаются небольшим объемом эякулята, уменьшением уровня или

отсутствием семенной фруктозы и кислым pH семенной плазмы. Семенные пузырьки обычно расширены (переднезадний диаметр >15 мм).

Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков

Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков может быть связана с локальной нейропатией. Это патологическое состояние часто ассоциируется с уродинамическими расстройствами, так как наблюдаются ампуловезикальная атония или повышение давления в семявыбрасывающем протоке, подтверждаемое данными вазографии. Функциональные нарушения проходимости в дистальной части семявыносящих протоков отмечаются при ювенильном сахарном диабете и поликистозной болезни почек; однако в большинстве случаев какой-либо общей патологии обнаружить не удается. Результаты анализа эякулята варьируют между азооспермией, криптозооспермией и тяжелой формой ОАТ-синдрома.

Обследование

Сбор анамнеза проводится по тем же пунктам, что и при мужском бесплодии в целом. Необходимо целенаправленно выяснить наличие или отсутствие:

- гемоспермии;
- болей после эякуляции;
- предшествующего или текущего уретрита или простатита;
- ирритативных симптомов и симптомов обструкции мочевых путей;
- предшествующего увеличения мошонки, болей или операций на ней;
- предшествующей грыжи или травм;
- хронических синопульмональных инфекций.

Клинический осмотр необходимо проводить по тем же принципам, как и при мужском бесплодии. На ОА указывают следующие признаки:

- объем по крайней мере 1 яичка >15 мл (хотя при ОА в сочетании с частичной тестикулярной недостаточностью могут обнаруживаться и меньшие по объему яички);
- увеличенный и уплотненный придаток яичка;
- узелки в придатке яичка или в семявыносящих протоках;
- отсутствие или частичная атрезия семявыносящего протока;
- признаки уретрита;
- изменения в предстательной железе.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ необходимо проведение по крайней мере 2 анализов эякулята с интервалом в 2-3 мес. Азооспермия подразумевает отсутствие сперматозоидов после центрифугирования при 400-кратном оптическом увеличении. Требуется тщательное повторное исследование мазков после повышения концентрации эякулята. Отсутствие сперматозоидов и незрелых герминогенных клеток в эякуляте позволяет предполагать наличие обструкции на уровне проксимальной или дистальной части семявыносящего протока.

Уровень ФСГ в сыворотке крови может быть нормальным, что не исключает тестикулярную природу азооспермии (например, нарушения сперматогенеза). У 40% мужчин с первичными нарушениями сперматогенеза уровень ФСГ находится в пределах нормы. Уровень ингибина В имеет более высокую прогностическую ценность в отношении состояния сперматогенеза.

УЗИ мошонки обязательно и помогает выявить признаки обструкции (например, расширение сети яичка, увеличение придатка яичка с кистозными изменениями или отсутствие семявыносящего протока) и исключить признаки дисгенезии яичка (например, неомогенность гистоархитектоники яичка и наличие микрокальцинатов). Для пациентов с маленьким объемом эякулята и подозрением на дистальную (высокую) обструкцию показано проведение трансуретрального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Инвазивное обследование, включая биопсию яичка, ревизию мошонки и дистальных отделов семявыносящего протока, показано для всех пациентов с ОА, у которых имеется подозрение на приобретенную обструкцию семенных путей. Эксплоративный этап и восстановительные реканализационные операции желательны выполнять одномоментно.

В ряде случаев для исключения нарушений сперматогенеза показано выполнение биопсии яичка. Биопсию яичка следует комбинировать с экстракцией тестикулярных сперматозоидов (например, TESE) с целью их криоконсервации и последующего применения при ИКСИ в случаях, когда невозможно выполнить хирургическую реканализацию или ее результаты оказались неэффективными.

Физиология эрекции: исторический очерк научного понимания до 80-х годов XX века

Физиология человека изучает механизмы на уровнях органов и систем, отвечающие за жизнь и функционирование нашего тела, и является одной из базисных дисциплин для практических врачей. С этой точки зрения понимание механизмов эрекции пениса имеет ключевое значение для всех специалистов в области сексуальной медицины.

На сегодня установлено, что эрекция представляет собой сложный физиологический процесс, возникающий вследствие каскада неврологических, сосудистых и гуморальных событий. Этот каскад инициируется звуковыми, зрительными, ольфакторными сигналами и локальной стимуляцией пениса. Эрекция начинается с повышения кровотока в половых артериях и дилатации кавернозных артерий и улитковых артериол, а также расслабления гладких мышц трабекулярной сети с последующим накоплением крови в кавернозных телах. В результате подбололочные вены сдавливаются резистентной белковой оболочкой. В XXI в. этот механизм развития эрекции является общеизвестным, однако следует отметить, что современное понимание физиологии эрекции прошло долгий путь эволюции. Задачей настоящей работы было обобщить и проанализировать этапы этого пути от Древней Греции до 80-х годов XX столетия.

Древний мир и Средневековье

Считается, что физиологию как область медицины первым начал изучать Гиппократ (460-370 гг. до н.э.). Его доктрины превалировали в западном медицинском мировоззрении до эпохи Ренессанса. Гиппократ полагал, что эрекцию вызывают «пневма» и «живительные воздушные субстанции», устремляющиеся в пенис. При этом необходим баланс между четырьмя жидкими средами (кровью, флегмой, желтой и черной желчью) и четырьмя элементами (землей, воздухом, огнем и водой). По представлениям Гиппократа, яички соединялись с пенисом тонкими шнурами, которые наподобие приводных ремней могут облегчать эрекцию, а повреждение этих шнуров, например в результате кастрации, будет нарушать способность к эрекции. Гиппократ также считал, что сперма является наиболее сильной фракцией жидкостей тела мужчины и что излишне частые эякуляции могут снижать эректильную функцию.

Древнегреческий философ Аристотель (384-322 гг. до н.э.) полагал, что эрекция пениса представляет собой непроизвольное движение, которое может вызываться воображением. Как и Гиппократ, он подчеркивал физиологическую концепцию роли «пневмы» и считал, что вес яичек может способствовать подъему пениса, т.е. последние выступают в роли точки опоры рычага. Греческий физиолог Чарис Авестис в одной из глав своей книги «Классические труды по эректильной дисфункции» резюмировал размышления Аристотеля о физиологии эрекции:

«Эрекция человеческого пениса является следствием трех механизмов: 1) воображение; 2) увлажнение, которое повышается в гениталиях, заполненных пневмой; 3) яички, действующие как точка опоры рычага».

Гален Пергамский (129-200/216 гг.), несомненно, был самым известным древним врачом после Гиппократа. В ранние годы своей карьеры он работал в школе гладиаторов, что позволило ему изучать ранения тела человека, тем не менее его медицинские труды основывались преимущественно на классической метафизике и препарировании животных.

С точки зрения Галена, первичной причиной эрекции является специфическое свойство кавернозных тел. Эти, как он их называл, «полые нервы» были способны привлекать к себе расширяющуюся «пневму» с помощью сети соединенных между собой артерий, вен и нервов, и возникающий «внутренний жар» выталкивал пенис из тела мужчины. В работах Галена содержится множество кратких отчетов об изучении эрекции, из них 33 посвящены урологическим органам и симптомам и 7 — физиологии приапизма. В своем трактате «О пораженных местах» Гален приводит описание приапизма: «увеличение полового члена в окружности и длине без наступления полового возбуждения и увеличения естественной температуры, как бывает у иных людей, когда они лежат на спине». Причина недуга, согласно Галену, коренится в механизмах эрекции, поэтому ее нужно искать в «растяжении устья артерий» или в «производстве пневмы в нерве». Сам Гален, принимая обе причины и признавая их обоюдную роль в порождении симптомов, был более склонен винить дилатацию артерий, распространенную, по его мнению, шире, нежели явление пневмы «в кавернозном нерве»:

«Этот вид болезни встречается либо у того, кто имеет много спермы и против обыкновения воздерживается от соития (болезнь грозит ему до тех пор, пока он не изыщет какой-нибудь способ истратить избыток крови в разнообразных занятиях), либо у того, кто, практикуя воздержание, представляет сексуальные удовольствия после определенных зрелищ или вследствие воскрешающих их воспоминаний».

Относительно арабской медицины, знаменитый Авиценна (980-1037 гг.) был в большей степени философом, чем врачом. Арабским врачам не позволялось

проводить вскрытие человеческих тел, и их представления об эрекции не выходили за рамки трудов Галена. В частности, в трактате Авиценны «Анатомия тестикул и спермальных сосудов» подтверждаются греческие идеи о том, что эрекция возникает вследствие наполнения пениса «пневмой».

XV-XVIII века

Один из величайших деятелей эпохи Ренессанса Леонардо да Винчи (1452-1519 гг.) впервые предположил, что эрекция вызывается накоплением в половом члене крови, а не воздуха. Его аргументы основывались на физических аспектах: «...чтобы пенис увеличился в длину и толщине и стал твердым, как дерево, потребовалось бы такое количество воздуха, которое не уместится не то что в нервах, но даже во всем теле человека».

Да Винчи верил только в то, что видел своими глазами. В 1477 г. он пришел на публичное повешение, после которого вместе с анатомами принял участие в аутопсии (власти Флоренции позволяли дважды в год проводить вскрытие тел преступников). Вот как он описывает свои наблюдения:

«Я видел ... мертвых мужчин, член которых стоял прямо, особенно у умерших после повешения. Из них [пенисов] я видел анатомию, все они имели большую плотность и твердость, и были наполнены большим количеством крови. ... Если оппонент говорит, что ветра вызывают эти увеличение и твердость, как в мяче для игры, тогда я скажу, что такие ветра не придают ни веса, ни плотности. ... Сверх того, поднятый пенис имеет красную головку, что есть признаком притока крови, а когда он опущен, его головка более бледная».

В 1957 г. Амбруаз Парэ (1510-1590 гг.), личный врач четырех французских королей, которого часто называют «отцом современной хирургии», пришел к тому же выводу в одном из своих трудов. Однако Парэ не знал, что это наблюдение было сделано столетием ранее «медицинским аматором» да Винчи. Предположительно в 1503 г. да Винчи удалось получить доступ к неопознанным телам в одной из флорентийских больниц. Примерно в одно время он полностью изучил тела взрослого мужчины, 2-летнего мальчика и старика. Есть также указания, что да Винчи провел аутопсию еще одного пожилого мужчины, молодого мужчины и человеческого плода мужского пола в возрасте около 7 мес после зачатия.

Да Винчи приблизился к истине, но даже величайшие люди могут ошибаться. Анатомические знания, описанные в его наблюдениях, содержат множество неточностей. Изображения мужского органа, сделанные да Винчи, датированы 1487-1513 гг., однако только во второй половине этого 25-летнего периода он получил возможность проводить аутопсии. Прямые переводы оригинальных греческих текстов на латинский и другие европейские языки появились лишь в 1525 г., через 6 лет после смерти да Винчи; кроме того, он не был хорошо знаком ни с латинским, ни с греческим языком. Возможно, самым важным учебником для да Винчи было итальянское издание Иоганна де Кетаме Fasciculus di Medicina, опубликованное в 1493 г. Эта книга включала полный перевод «Анатомии» Мондино де Луччи (1270-1326 гг.).

Мондино (латинизированное имя — Mundinus) работал в Болонье (Италия) и был одним из первых анатомов Средневековья, проводивших диссекции. Учебник Мондино представлял собой типичную для XV в. книгу по медицине и был не более чем переизданием древних анатомических манускриптов. Содержащаяся в нем информация основывалась на арабских текстах, которые были переведены на латынь примерно в 1150 г. Самым

известным автором этих текстов был Авиценна, который в свою очередь получал знания из переводов трудов Галена и более ранних греческих манускриптов на арабский язык. По сути, «Анатомия» в версии Кетаме являлась собранием греческих знаний, профильтрованных через три перевода: с греческого на арабский, с арабского на латинский и с латинского на итальянский. Поэтому, читая Fasciculus de Medicina, Леонардо получил доступ к идеям Гиппократа, Аристотеля и Галена, смешанным с более поздними представлениями Авиценны и Мондино. В частности, его рисунки мужских гениталий свидетельствуют о влиянии идей Аристотеля и Галена. Пенис изображается с двумя каналами: один — для мочи, другой — для семени, при этом последний соединен со спинным мозгом (рис. 1). В Древней Греции семя считалось производным пневмы, которая образовывалась из крови в основании головного мозга и затем транспортировалась ко всем частям тела по нервам. Аристотель полагал, что яички не играют роли в порождении потомства, а лишь продуцируют жидкость для увлажнения влагалища во время полового акта. Леонардо рисовал крупный кровеносный сосуд, идущий от сердца к яичкам, что указывает на его попытку соединить теории Галена и Аристотеля. Для своих более поздних рисунков да Винчи также использовал в качестве моделей диссекции животных, в частности быка; возможно, по этой причине он «забывал» рисовать простату (у быков она атрофирована). С другой стороны, Леонардо первым изобразил семенные пузырьки и расположение отверстий эякуляторных протоков.



Рис. 1. «Соитие», Леонардо да Винчи. Пенис содержит два канала — один для мочи, другой для семени

Работая в Падуе, бельгийский врач Андреас Везалий (1514-1564 гг.) в 1543 г. опубликовал трактат De Humani Corporis Fabrica Libri Septem («Семь книг о строении тела человека»). Везалий стал знаменитым благодаря своим детальным и очень качественным иллюстрациям. Он исправил более 200 ошибок Галена, но некоторые ошибки повторялись (например, изображение влагалища как инвертированного пениса). Функцию пениса Везалий описывал довольно лаконично:

«При акте зачатия этому органу дана такая сила наслаждения, что [мужчин] она возбуждает, так что и молодые, и старые, и даже вовсе лишённые разума ощущают потребность размножиться — как если бы в них вселилась великая мудрость».

По выражению историка искусства Патриции Симмонс, Везалий визуально рассказал историю Пениса как части тела, располагающейся снаружи из-за природно сильного мужского сердца (рис. 2).

Итальянский анатом Констанцо Варолио (1543-1575 гг.) изучал физиологию эрекции через несколько десятилетий

после Леонардо да Винчи. Труды Варолио были опубликованы во Франкфурте в 1591 г. По мнению Серджио Мусителли, некоторые историки ошибочно указывают, что Варолио рассматривал сокращение седалищно- и бульбокавернозных мышц как главный механизм предотвращения венозного рефлюкса. В действительности Варолио придерживался идеи, что по венам течет кровь, а по артериям — пневма.

Ренье де Грааф (1641-1673 гг.) из Нидерландов, умерший, как и Варолио, в молодом возрасте, изобрел тип шприца, с помощью которого он провел множество различных исследований на трупах. Когда он ввел воду в гипогастральную артерию, к своему удивлению, увидел наполнение эректильной ткани пениса. Основываясь на полученных наблюдениях, де Грааф пришел к заключению, что ключевым событием в эрекции является не поступление крови в пенис, а удержание ее в этом органе. В 1968 г. де Грааф завершил свое исследование мужских гениталий. Как и многие современные исследователи, он полагал, что мужской половой орган является «скользкой темой», поскольку «неучтивым, похотливым людям будет дурно использовать мои труды как распутные рисунки и грязные шутки». В свою защиту де Грааф говорил, что старался представить свои наблюдения как можно более благопристойно, чтобы «никому не нанести даже малейшего оскорбления». Де Грааф изучал пенис как искусно созданный инструмент. Он отметил отсутствие жира под кожей и то, что она была более тонкой и эластичной по сравнению с кожей остальных частей тела, что позволяло пенису увеличиваться в размерах и становиться ригидным.

Позднее еще один голландский ученый Фредерик Рюйш (1638-1731 гг.), используя шприцы, изобретенные де Граафом, а также самодельные «секретные» инъекционные жидкости, изготавливал восковые модели мужского полового органа со всеми артериями, венами и капиллярами.

В XVIII в. Альбрехт фон Галлер (1708-1777 гг.) из Швейцарии первым объяснил эрекцию как повышение кровотока под контролем нервной системы. Фон Галлер отвергал устаревшую концепцию тока жидкости по нервам и фокусировался на самом нервном волокне. В результате своих наблюдений он продемонстрировал, что раздражимость является свойством мышечных волокон, а нервам свойственна чувствительность.

XIX столетие

В конце XIX в. австрийский врач Виктор фон Гюрковецки (1857-1938 гг.) издал монографию «Патология и терапия мужской импотенции». В III главе приводятся научные знания о физиологии полового акта, включая дискурс об эрекции пениса:

«Эти небольшие полые пространства трех тел покрыты эндотелием, состоящим из вен, и, следовательно, являются венозными пространствами. Многочисленные протоки соединяют все три тела друг с другом и открываются в vena dorsalis и vena profunda penis. В основании пениса располагаются улитковые артерии, намотанные в форме бараньего рога, чтобы они могли приспособиться к изменениям объема эректильной ткани. Теперь достоверно установлено, что эрекция вызывается наполнением этих пространств кровью, однако полный процесс эрекции далек от понимания».

В дальнейшем труды фон Гюрковецки часто цитировались другими знаменитыми европейскими исследователями, такими как Альберт фон Келликер (1817-1905 гг.) из Швейцарии, Карл Лангер (1819-1887 гг.) из Австрии, Конрад Экхард (1822-1905 гг.) из Германии, Шарль Мари Бенжамен Руже (1824-1904 гг.) из Франции, Фридрих Леопольд Гольц (1834-1902 гг.) из Германии, Отто Кристиан Ловен (1835-1904 гг.) из Швеции и др. Все эти ученые работали исключительно в лаборатории, и их научные изыскания соответствовали общей трансформации, которой подвергалась медицина в XIX в.

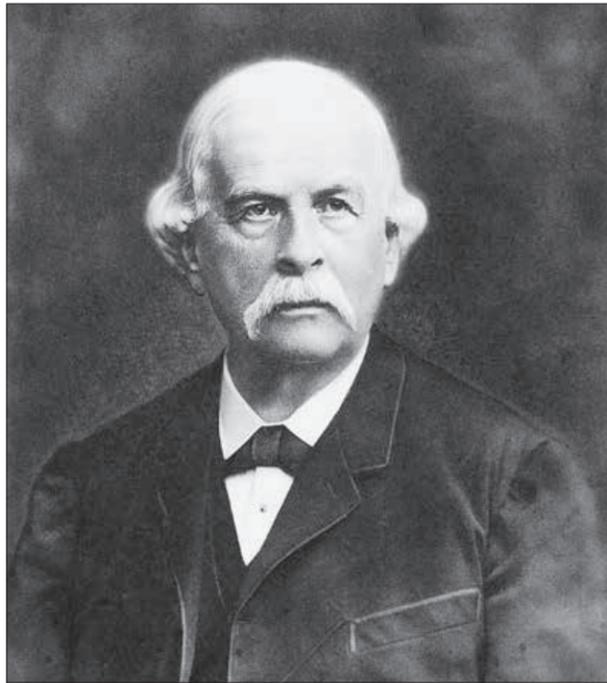


Рис. 3. Альберт фон Келликер (1817-1905 гг.), швейцарский анатом, физиолог и гистолог

В 1889 г. фон Гюрковецки высоко оценил результаты вышеуказанных исследователей, тем не менее механизм эрекции все еще оставался загадкой. В целом ученые XIX столетия были согласны с гипотезой Галена о значимости венозного блока для достижения эрекции. В 1862 г. Лангер предположил, что эрекция может вызываться сокращением вен в сплетении Санторини. Однако, основываясь на своих гистологических исследованиях, фон Келликер (рис. 3) еще в 1858 г. пришел к заключению, что кавернозные тела обладают способностью к расширению и сокращению. Тот факт, что тепло вызывает дилатацию, а холод — сокращение пениса, указывал на роль гладких мышц. Фон Келликер считал, что прекращение эрекции после эякуляции является следствием сокращения гладких мышц в кавернозных телах. В то время существовала и противоположная теория, согласно которой гладкие мышцы губчатой ткани сами по себе не обладают достаточной силой и энергией, чтобы влиять на эрекцию в такой степени.

В отношении нервного контроля Гольц, как и многие другие физиологи, полагал, что спланхические тазовые нервы соединяются с пенисом так же, как блуждающий нерв с сердцем. По его убеждениям, поступление крови в пенис значительно уменьшается при физиологическом покое, когда малые пенильные артерии и другие сосудистые пространства пребывают в состоянии умеренного сокращения. Это состояние поддерживается активностью ганглиев, наличие которых было доказано Ловеном. В заключительной части своего обзора фон Гюрковецки упоминает работу Гольца и подчеркивает значимость головного мозга:

«Опыт учит нас, что эрекция может вызываться или прекращаться под влиянием разного рода сигналов, поступающих от большинства различных частей тела. Однако очевидно, что источником ощущений при сексуальном возбуждении является головной мозг. Этот высший центр посредством нервов соединяется с низшим рефлекторным центром, располагающимся в поясничном отделе спинного мозга, и управляет актом соития».

В своем классическом труде о нейрофизиологии собак (1863 г.) Экхард приводит наблюдения о том, что в фазу тумесценции, вызываемой невральн стимуляцией, ток крови из эректильной ткани и дорсальной вены в 8-15 раз выше, чем в дряблом состоянии. Экхард также установил, что при стимуляции спланхических тазовых нервов артериолы губчатой кавернозной ткани расширяются и артериальный кровоток значительно усиливается. По завершении своих экспериментов Экхард был убежден в том, что вазодилатация, вызываемая нервной стимуляцией, повышает поступление крови к пенису, при этом давление в стенке пенильных артерий в начальной фазе эрекции должно снижаться.

В конце XIX в. значительный вклад в изучение физиологии эрекции внесли английские ученые Джон Ньюпорт Лэнгли (1852-1925 гг.) и Хью Керр Андерсон (1865-1928 гг.). Несомненно, все вышеуказанные концепции, происходящие из опытов на животных в век экспериментальной физиологии, стали основой для современного понимания эрекции.

Первая половина XX столетия: ложные пути

В 1933 г. Уильям Генри Хауэлл из Университета Джона Хопкинса высказал практически современную гипотезу о физиологии эрекции. Он полагал, что «дилатация малых артерий и артериол вызывает растяжение кавернозных тел под высоким давлением, которое

ограничивается белковой оболочкой. ... Для полной эрекции требуется частичная окклюзия венозного оттока, вероятно, посредством компрессии афферентных вен седалищно- и бульбокавернозными мышцами и в некоторой степени собственной мускулатурой стенок сосудов». Однако на то время многие другие выдающиеся физиологи отвергали роль этих мышц или считали ее несущественной для обеспечения полной эрекции.

В изучении физиологии эрекции были и другие ложные пути. Так, в 1900 г. австрийский анатом и гистолог Антон Жильбер Виктор фон Эбнер (1842-1925 гг.) обнаружил «подушки», состоящие из столбцов гладкомышечных клеток в пределах интимы артерий пениса. Эти внутрисосудистые протрузии уже описывались Эрколани в 1869 г. и ранее анатомами знаменитой школы Падуи. Фон Эбнер пришел к выводу, что эти образования позволяют артериям самостоятельно регулировать поступление крови к пенису: «Открытие [подушечек] вызывает приток крови к кавернозным телам, а последующее закрытие удерживает кровь, что вызывает эрекцию». Эта теория была широко распространена вплоть до 1952 г., когда ее дополнил итальянский уролог Джузеппе Конти. Он допустил, что эрекция вызывается тремя механизмами: шунтированием артериальной крови в кавернозные тела, снижением притока крови к пенису под действием сокращения «подушечек» в малых артериях и удерживанием крови в кавернозных телах такими же «подушечками» в эфферентных венах. Конти пришел к выводу, что эти «подушечки» и есть те таинственные замыкающие клапаны, которые так долго искали физиологи. Кровь поступает в пенис, кавернозные тела расширяются, «подушечки» закрываются, и наступает эрекция. Казалось бы, все так просто. Однако в 1981 г. было доказано, что эти «подушечки» представляют собой не что иное, как атеросклеротические бляшки, аналогичные таковым в коронарных артериях.

Еще в 1939 г. Дейсак поставил под сомнение валидность экспериментов на животных для физиологии человека. Он указал на несоответствие механизмов эрекции у двух больших групп млекопитающих: «У животных, имеющих бакулюм (кость пениса), например у собак, эрекция является артериальной и может быть воспроизведена путем перфузии аорты. У млекопитающих, у которых бакулюм отсутствует, в частности у человека, эрекция имеет венозное происхождение». У представителей второй группы, по мнению Дейсака, кровь удерживалась в кавернозных телах вследствие активного закрытия «шлюзов» между венозными пространствами и глубокими венами пениса. Свою теорию он основывал на наблюдениях, сделанных при введении туши и киновари в сосуды собак, оленя, лося и обезьян.

Более чем 100 лет назад ирландский ученый Джон Хьюстон предположил, что у собак глубокая дорсальная вена может ограничиваться некой седалищно-уретральной мышцей. В 1964 г. Герберт Ньюмен и его коллеги все еще сомневались в необходимости венозной окклюзии для достижения эрекции. Их аргументом было то, что во время нормальной эрекции пенис не становится цианотичным, тогда как экспериментальная рестрикция его венозного оттока путем наложения манжеты детского тонометра на основание пениса вызывает цианоз и отек без эрекции. Несмотря на ошибочную аргументацию, исследование Ньюмена и соавт. легло в основу кавернозометрии — метода изучения венозного запирающего механизма во время эрекции.

Заключение

В XXI столетии общепризнанным является то, что для эрекции необходимы интактная нейроваскулярная система и релаксация гладких мышц в кавернозных телах. Однако это понимание физиологии эрекции прошло длинный процесс эволюции. Во времена античности считалось, что эрекцию вызывают живительные ветры, а эрегированный пенис наполнен воздухом. Европейские ученые Средневековья тоже склонялись к идее, что воздух под высоким давлением приводит к ригидности пениса. Благодаря да Винчи, Варолио, де Граафу и ряду других выдающихся физиологов-экспериментаторов XVIII и XIX вв. стало известно, что эрекция вызывается притоком крови под контролем нервной системы.

Главным открытием XX столетия стало экспериментальное наблюдение эрекции при стимуляции кавернозных нервов у животных. Опыты Вирага и Бриндли в начале 1980-х гг. подтвердили предположение физиолога Альберта фон Келликера в XIX в., а именно важную роль гладкомышечных клеток в кавернозных телах. Тем не менее само существование расслабления и сокращения гладких мышц кавернозных тел ставилось под сомнение вплоть до первого Всемирного конгресса по импотенции, прошедшего в 1984 г. в Париже.

Список литературы находится в редакции.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



Рис. 2. Андреас Везалий, мужские половые органы (De humani corporis fabrica, 1555 г., книга V, рисунок 23, страница 374)

Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

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

Mycoplasma genitalium: кому, когда и зачем

Рекомендации Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2015 г.

Введение

В июне 2015 г. опубликовано обновленное руководство CDC «Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015» по диагностике и лечению инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Этот документ явился результатом пересмотра руководства 2010 г. по данным заболеваниям на конгрессе специалистов в области ИППП в Атланте в 2013 г. Основными темами нового руководства стали рекомендации по альтернативным схемам лечения гонококковой инфекции; использование методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), к которым относится и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для диагностики трихомониаза; альтернативные варианты лечения остроконечных кондилом; роль *Mycoplasma genitalium* в развитии уретритов, цервицитов и осложнений лечения; обновление рекомендаций по вакцине против вируса папилломы человека (ВПЧ); необходимость ежегодного тестирования ВИЧ-инфицированных пациентов на вирус гепатита С; обновление рекомендаций по диагностическому алгоритму уретритов; алгоритмы лабораторного тестирования для выявления повторного инфицирования. Руководство содержит современные подходы к диагностике и лечению данной группы инфекционных заболеваний, которые играют ключевую роль в репродуктивном здоровье мужчин и женщин.

О роли *M. hominis* и *U. urealyticum* в развитии воспалительных процессов написано много, и основная позиция — это условные патогены, которые при определенных условиях и клинически значимых количествах могут приводить к развитию воспалительного процесса. В настоящее время *M. genitalium* в отличие от данных представителей семейства признана абсолютным патогеном, который необходимо рассматривать как самостоятельный этиологический фактор развития в первую очередь персистирующих, рецидивирующих уретритов у мужчин и цервицитов у женщин. Наличие данного возбудителя требует специфического лечения с учетом возможности развития макролидной резистентности. В этой статье мы остановимся на рекомендациях CDC по диагностике и лечению данного возбудителя.

Впервые *M. genitalium* выделили J.G. Tully и D. Taylor-Robinson у мужчины с негонококковым уретритом (НГУ) в 1980 г. Благодаря развитию лабораторной диагностики данного возбудителя современная статистика выявляемости *M. genitalium* при различной патологии у мужчин следующая:

- в 15-29% случаев НГУ;
- в 20-25% случаев нехламидийного НГУ;
- в 30% случаев персистирующего или рецидивирующего течения уретритов у мужчин — практически каждый третий мужчина с данной патологией инфицирован *M. genitalium*.

Отмечается, что данный возбудитель выявляется чаще, чем *N. gonorrhoeae*, но реже, чем *C. trachomatis*. Зачастую *M. genitalium* выделяется как самостоятельная инфекционная причина, коинфекция с *C. trachomatis* встречается не редко. И хотя существуют четкие данные о *M. genitalium* как этиологическом факторе уретритов у мужчин, связь между инфицированием данным возбудителем и развитием мужского бесплодия или поражения других отделов аногенитальной области остается до конца не установленной. В настоящее время активно проводятся исследования для выяснения, является ли *M. genitalium* причиной развития эпидидимита, поскольку при данной патологии этот микроорганизм выявляется достаточно редко. Аналогичные данные сегодня имеются относительно инфицирования прямой кишки с дальнейшим развитием проктитов.

По сравнению с мужчинами патогенетическая роль *M. genitalium* в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин менее значительна. На сегодняшний день, по данным различных исследований, *M. genitalium* выявлена во влагалище, шейке матки, эндометрии. У женщин инфицирование данным микроорганизмом протекает бессимптомно, что осложняет возможности своевременной диагностики и лечения. Статистика выявления *M. genitalium* у женщин следующая:

- в 10-30% случаев цервицитов;
- в 10% (2-22%) случаев ВЗОМТ.

Исследователи отмечают, что данный возбудитель достоверно чаще выявляется у женщин с цервицитом по сравнению с теми, у кого указанного клинического синдрома нет. Согласно данным целого ряда исследований при ВЗОМТ *M. genitalium* выявлялась в шейке матки и эндометрии чаще по сравнению с женщинами, у которых отсутствовали такие заболевания. В экспериментах на приматах была продемонстрирована этиологическая значимость в развитии эндосальпингита после иннокуляции данного микроорганизма, что является подтверждением мнения о возможной роли *M. genitalium* в развитии ВЗОМТ. В проведенном в Швеции исследовании было показано, что инфицирование *M. genitalium* увеличивает риск развития постабортного ВЗОМТ, однако в других исследованиях была выявлена его низкая распространенность (менее 5%). Несмотря на эти результаты, в руководстве указывается, что необходимо признать возможную роль инфицирования *M. genitalium* в развитии ВЗОМТ, хотя распространенность данного этиологического фактора ниже по сравнению с *C. trachomatis*.

Целый ряд исследований, направленных на выявление серологических маркеров инфицирования, показали более высокую частоту выявления антител к *M. genitalium* у женщин с трубным фактором бесплодия, однако требуются

дополнительные исследования. В развитии патологии беременности установлен высокий риск преждевременных родов при инфицировании *M. genitalium*.

Диагностика инфекции, вызванной *M. genitalium*

Возможности лабораторной диагностики *M. genitalium* полностью определены характерными особенностями данного микроорганизма, в первую очередь его очень малыми размерами. Если говорить о культуральных методах, то процесс роста может занимать до 6 мес. В мире существует всего несколько лабораторий, которые проводят данное исследование, что обуславливает минимальные возможности для клиницистов использовать этот метод в практической деятельности для выявления этиологического фактора заболеваний.

Широкое внедрение МАНК значительно увеличило диагностические возможности обследования пациентов с клиникой воспалительных заболеваний аногенитальной области для обнаружения данного возбудителя.

Выявление *M. genitalium* методами МАНК возможно в различных биологических жидкостях: первой порции утренней мочи, соскобе из уретры, влагалища, цервикального канала, биопсийном материале эндометрия. Наиболее распространенными методами МАНК на сегодняшний день являются методы ПЦР, которые позволяют с высокой диагностической чувствительностью и специфичностью выявлять возбудитель.

Обследование пациентов для исключения *M. genitalium* необходимо проводить в случаях:

- при персистирующих, рецидивирующих уретритах;
- при персистирующих, рецидивирующих цервицитах и ВЗОМТ.

Одной из причин включения скрининга на наличие *M. genitalium* в перечень обследований при клинике этих заболеваний являются особенности лечения данного возбудителя.

Лечение

Учитывая, что у *M. genitalium* отсутствует клеточная оболочка, антибиотики, действие которых направлено на нарушение процессов биосинтеза клеточной оболочки микроорганизма (β -лактамазы, включая пенициллин и цефалоспорины), будут неэффективны. Лечебная тактика, выбор антибиотика и длительность приема зависят от заболевания.

Лечение *M. genitalium* при уретритах и цервицитах

При уретритах и цервицитах в случаях инфицирования *M. genitalium* рекомендованный мировыми руководствами 7-дневный курс доксициклина в большинстве случаев будет неэффективен. Прием 1 г азитромицина однократно значительно эффективнее, чем прием доксициклина (по результатам двух

рандомизированных исследований эффективности лечения уретритов). Однако необходимо принимать во внимание, что *M. genitalium* может формировать макролидную резистентность. Согласно последним данным уровень эффективности такой схемы лечения однократной дозой азитромицина составляет только 40%. Это связано, с одной стороны, с возможным наличием резистентности к макролидам. С другой стороны, у части пациентов после приема однократной дозы формируется макролидная резистентность *M. genitalium*, и последующее назначение более длительного курса азитромицина (500 мг в первый день и по 250 мг еще 4 дня) в случаях упорного и рецидивирующего течения будет неэффективно. По некоторым данным, прием такой схемы изначально имеет более высокую эффективность. Это определяет необходимость наличия данных об инфицировании *M. genitalium* перед стартом лечения. На этом особый акцент делается в руководстве «European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections, 2010», International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI), обновление которого осуществлено в 2015 г. Рекомендация гласит: для определения объема и длительности терапии при наличии инфицирования *C. trachomatis* необходимо исключение других возбудителей ИППП, в первую очередь *M. genitalium* (уровень доказательств С), для возможности определиться со схемой назначения азитромицина (однократная доза или 5-дневный курс).

В рекомендациях по лечению *M. genitalium* руководства «Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015» отмечено, что моксифлоксацин (400 мг/сут в течение 7, 10 или 14 дней) показал свою эффективность в лечении заболеваний, вызванных *M. genitalium*, и у мужчин, и у женщин, в том числе в случаях неэффективности предыдущего лечения макролидами. Как отмечается в руководстве, в случае назначения моксифлоксацина как препарата первой линии эффективность лечения составляет 100%.

Выводы

В случаях упорного или рецидивирующего течения уретритов у мужчин, цервицитов и ВЗОМТ у женщин рекомендовано обследование пациентов на предмет инфицирования *M. genitalium*. Оптимальными методами лабораторной диагностики для выявления данного возбудителя признаны методы МАНК (ПЦР как один из методов). Биологическим материалом для тестирования может быть:

- первичная порция утренней мочи (особенно у мужчин);
- урогенитальный соскоб;
- биопсийный материал эндометрия.

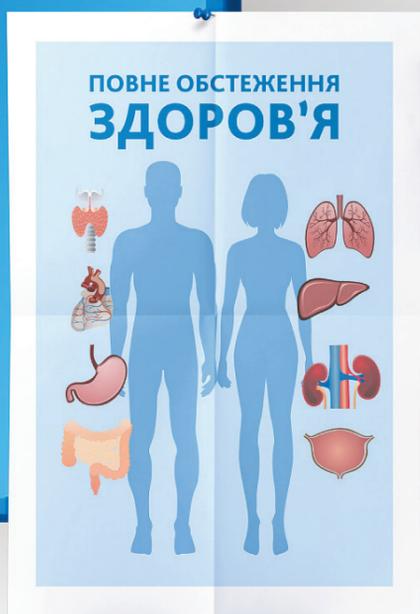
У бессимптомных пациентов (согласно руководству) данное обследование нецелесообразно.



СІНЕВО
медична лабораторія

СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних телефонів по території України

044 20 500 20

www.synevo.ua



[synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

АЗИЦИН®



- ✓ Широкий антимікробний спектр¹
- ✓ Імуномодуюча дія²
- ✓ Ефективність коротких курсів³

АЗИЦИН®. Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/0137/01/01 від 12.11.2013, UA/0137/02/01 від 09.12.2013. **Діюча речовина.** Азитроміцин. **Лікарська форма.** Капсули. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. **Код АТС.** J01F A10. **Показання.** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: верхніх дихальних шляхів (бактеріальний фарингіт, тонзиліт, синусит, отит середнього вуха); нижніх дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт і загострення хронічного бронхіту, негоспітальна пневмонія); шкіри та м'яких тканин: хронічна мігруюча еритема (I стадія хвороби Лайма), бешіа, імпетиго, вторинна піодермія; інфекції, що передаються статевим шляхом (неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*). **Противпоказання.** Підвищена чутливість до азитроміцину, до інших компонентів препарату або до будь-якого іншого антибіотика групи макролідів або кетолідів. Тяжкі порушення функції печінки, нирок. Не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків через теоретичну можливість ерготизму. Не слід застосовувати у дітей з масою тіла ≤45 кг. **Фармакологічні властивості.** Азитроміцин є представником групи макролідних антибіотиків – азалідів, що мають широкий спектр антимікробної дії. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50s-субодиницею рибосом та запобігання транслокації пептидів при відсутності впливу на синтез полінуклеотидів. **Побічні реакції.** Оральний кандидоз, запаморочення/вертиго, порушення зору, погіршення слуху, відчуття серцебиття, нудота, блювання, діарея, анафілаксія, лімфоцитопенія та ін. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів,
а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Джерела інформації:

1. Інструкція для медичного застосування препарату Азицин.
2. Parnham M. J., Erakovic Haber V., Giamarellos-Bourboulis E. J., Perletti G., Verleden G. M., Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014 Aug; 143 (2): 225–245.
3. Guay D. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections // *Drugs.* 2003; 63: 2169–2184.