



№ 3 (7)
жовтень 2016 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 86683

Здоров'я[®] України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Урологія

Нефрологія

Андрологія

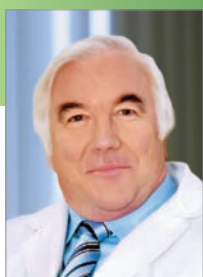


Академік НАМН України

Аліна Романенко

Хронічний атиповий проліферативний простатит, що розвивається під впливом довгострокової дії малих доз іонізуючого опромінення після аварії на ЧАЕС

Читайте на сторінці **12**



Доктор медицинских наук, профессор

Ігорь Горпинченко

Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей: за и против

Читайте на сторінці **42**



Доктор медицинских наук, профессор

Эдуард Стаховский

Профилактика и скрининг рака предстательной железы: состояние проблемы

Читайте на сторінці **40**

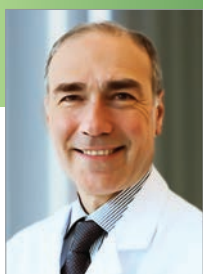


Доктор медицинских наук, профессор

Иван Топчий

«Немая» диабетическая нефропатия как стадия развития хронической почечной недостаточности

Читайте на сторінці **34**



Профессор

Массимо Ладзери

Инстилляции экзогенных гликозаминогликанов в ведении хронических заболеваний мочевого пузыря: обновленные доказательства

Читайте на сторінці **38**



Лікування ДГПЗ^{1,4}

Швидкий початок дії²

Уроселективний³: не викликає клінічно значущого зниження АТ⁴

Діє цілодобово⁴

2. Lepor H. Phase III Multisenter placebo-controlled study of Tamsulosin in Benign Prostatic Hyperplasia // Urology. 1998; 51 (6): 892-900.
 3. Lowe F.C. Summary of Clinical Experiences with Tamsulosin for the treatment of Benign Prostatic Hyperplasia // Reviews in Urology. 2005; Vol. 7 (suppl 4): S13-S21.
 4. Інструкція для медичного застосування препарату Флосін[®] від 29.04.14 № 290.

Флосін[®]
 тамсулозину гідрохлорид 0,4 мг

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули тверді з модифікованим вивільненням.
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. Засоби, що застосовуються при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. Антагоністи альфа-адренорецепторів. Код АТС G04C A02.
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ. Тамсулозін вибірково та ефективно зв'язується з постсинаптичними α_{1A} -адренорецепторами, зокрема, з адренорецепторами підтипів α_{1A} і α_{1D} . Це призводить до зниження тону гладкої мускулатури передміхурової залози, сечовивідного каналу. Тамсулозін збільшує максимальну об'ємну швидкість сечовипускання. Розслаблюючи гладкі м'язи передміхурової залози та сечовивідного каналу, він зменшує обструкцію сечовивідних шляхів і, тим самим, полегшує сечовипускання. Він також покращує резервуарну функцію, яка часто порушена через нестабільність сечового міхура. У дослідженнях тамсулозину клінічно значущого зниження артеріального тиску не спостерігалося.
ПОКАЗАННЯ. Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ).
ПРОТИПОКАЗАННЯ. Реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк Квінке, до тамсулозину гідрохлориду або до будь-якої з допоміжних речовин; ортостатична гіпотензія; виражена печінкова недостатність.
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Рекомендована доза для дорослих – 1 капсула щоденно, після сніданку.
ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: запаморочення, головний біль, непритомність, палпitaція, ортостатична гіпотензія; риніт; запор, діарея, нудота, блювання; висипання, ангіоневротичний набряк, свербіж, кропив'янка; ретроградна еякуляція, пріапізм; астенія.
КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування затвердженою МОЗ України №290 від 29.04.14 РП № UA/8350/01/01.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Виробник Флосін[®] – Менаріні – Фон Хейден ГмбХ, Німеччина.
 Місцезнаходження. Лейпцигштрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
Виробник Простамол[®] уно – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.
 Місцезнаходження. Глінкер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.
 За додатковою інформацією щодо лікарського засобу звертайтеся до
Представництва «Берлін Хемі/ А. Менаріні Україна ГмбХ»
 м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: 494 33 88. Факс: 494 33 89

Гальмування росту передміхурової залози¹

Покращення сечовипускання^{1,2}

Проти запальна дія¹

Лікування хронічних простатитів¹

Не впливає на статеву функцію¹

1. Інструкція для медичного застосування препарату Простамол[®] уно від 26.01.2015 р. № 32.
 * Розлади сечовипускання при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії та хронічному простатиті по класифікації Aiken.

Простамол[®] уно
 густого спиртового екстракту із плодів пальми пілоподібної (Serenoa repens) 320 мг

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули м'які.
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. Засоби для лікування доброякісної гіпертрофії передміхурової залози. Код АТС G04C X02.
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ. Дія екстракту із плодів пальми пілоподібної (Serenoa repens) пов'язується з його антиандрогенним ефектом, а саме із блокуванням зв'язування ДГТ з рецептором, що призводить до гальмування активності 5 α -редуктази. Інші фактори, що також можуть гальмувати ріст тканин передміхурової залози: гальмування зв'язування рецепторів пролактину та порушення процесів передачі сигналу, протизапальна дія за рахунок гальмування дії 5-ліпооксигенази, гальмування проліферації епітелію передміхурової залози, протинабрякова дія. Простамол[®] уно не впливає на статеву функцію.
ПОКАЗАННЯ. Розлади сечовипускання при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії та хронічному простатиті по класифікації Aiken.
ПРОТИПОКАЗАННЯ. Підвищена чутливість до діючої речовини, барвенка кошенілі червоної А (Е 124) або до інших допоміжних речовин.
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Застосовувати по 1 м'якій капсулі препарату Простамол[®] уно щоденно в один і той же час.
ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: рідко – гастроінтестинальні розлади, включаючи відчуття дискомфорту з боку травного тракту, нудота, біль у шлунку; алергічні реакції, наприклад шкірні висипання або набряк шкіри.
КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. Без рецепта.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування затвердженою МОЗ України № 32 від 26.01.2015 р РП № UA/10417/01/01.

Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.
 UA_Prost_Flos 01-2016_V1_visual
 Затверджено до друку 01.03.2016

№1 вибір року в Україні*



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 невропатії 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 потенційно 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 Органітетом вимог

"Положення про Міжнародний фестиваль - конкурс

"Вибір-року" в Україні" під час формування рейтингу в 2015 році

** - Data on file

WUKVGR0215032



А. Салех, Х. Аббуди, М.Б. Газаль-Асфад, Э.К. Майер, Дж.В. Вейл, г. Лондон, Великобритания

Ведение эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии

Радикальная простатэктомия (РПЭ) остается наиболее часто выполняемым вмешательством при локализованном раке предстательной железы (РПЖ) у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет. В Великобритании по этому показанию ежегодно осуществляется более 4 тыс. РПЭ. Одним из распространенных осложнений РПЭ является эректильная дисфункция (ЭД), оказывающая выраженное негативное влияние на качество жизни мужчин. По данным разных авторов, ЭД развивается у 14-90% пациентов, перенесших РПЭ. Такая значительная вариабельность объясняется различиями в популяциях пациентов, сборе и интерпретации данных. Кроме того, до сих пор не разработано объективное и универсальное определение эректильной функции (ЭФ) до и после операции. В частности, отсутствует четкое понятие «нормальной» ЭФ, что затрудняет обсуждение проблемы с пациентом. Процент больных, у которых после РПЭ развивается ЭД, зависит от ряда факторов, включая возраст, предоперационный статус потенции (исходная ЭФ), сопутствующие заболевания, обширность нервосберегающей РПЭ (односторонняя vs двусторонняя), тип операции (инта- vs интер- vs экстрафасциальная), хирургическую технику (открытая vs лапароскопическая vs робот-ассистированная РПЭ) и хирургический опыт.

Патофизиология ЭД после нервосберегающей РПЭ

Во время сексуальной стимуляции из кавернозных нервов высвобождается оксид азота (NO), что увеличивает приток оксигенированной крови к пенису. Стабильное высвобождение NO обеспечивает синтетаза (eNOS), продуцируемая эндотелиоцитами (табл. 1). Этот механизм является ключевым как для возникновения эрекции перед половым актом, так и для долгосрочного поддержания мужского здоровья в целом. Уменьшение оксигенации тканей приводит к снижению продукции NO, что, в свою очередь, подавляет высвобождение простагландинов и способствует накоплению в гладкомышечных клетках профибротических субстанций, в частности коллагена I и III. В результате при персистирующей гипоксии эластичные трабекулярные гладкие мышцы замещаются соединительной тканью. По мере нарастания этих фибротических изменений достижение эрекции становится все более затруднительным. РПЭ усугубляет данные изменения или (у более молодых пациентов) может их инициировать. Во время операции, даже если ее проводит опытный хирург, происходит в той или иной степени повреждение кавернозных нервов, преимущественно вследствие нейропраксии. Точная этиология последней обсуждается; возможными механизмами могут быть непосредственная травматизация во время хирургического вмешательства, термальное повреждение при электрокоагуляции, ишемия кавернозных нервов вследствие повреждения сосудов (в частности добавочных половых артерий) и локальные воспалительные эффекты, ассоциированные с процедурой.

В целом ЭФ после РПЭ зависит от нервной функции, облегчающей оксигенацию кавернозных тел. Со временем развивается фиброз, маркером которого (как и хронического воспаления) является трансформирующий фактор роста β (TGF β). Одновременно снижается продукция антифибротических медиаторов – простагландина E1 (PGE1) и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что не сопровождается ингибированием TGF β -индуцированного синтеза коллагена. Кроме того, TGF β и длительная гипоксия повышают синтез эндотелина-1 (ET-1) – мощного констриктора гладких мышц пениса. В отличие от нейропраксии, которая может разрешаться, итог фиброза – апоптоз кавернозных гладких мышц – является необратимым, что подчеркивает значимость своевременного начала лечения ЭД после РПЭ.

Таблица 1. Подтипы синтазы оксида азота		
Тип	Локализация	Функция
Эндотелиальная (eNOS)	Эндотелиальные клетки сосудов	Вазодилатация Вазопротекция Предотвращение атеросклероза
Индукцибельная (iNOS)	Макрофаги	Неспецифическая иммунная защита Медиация воспаления Септический шок
Нейрональная (nNOS)	Нервная ткань	Синаптическая пластичность Регуляция артериального давления Атипическая нейротрансмиссия

Таблица 2. Основные (>1%) побочные эффекты ингибиторов ФДЭ-5			
Побочные эффекты	Силденафил	Варденафил	Тадалафил
Головная боль	•	•	•
Диспепсия	•	•	•
Головокружение	•	•	•
Покраснение лица	•	•	•
Заложенность носа	•	•	•
Ринит		•	
Изменение зрения	•		
Боль в спине, миалгия			•

Отложение коллагена предположительно является следствием апоптоза гладкомышечных клеток (а не эндотелиоцитов), особенно в субтуникальной области, что приводит к дисфункции веноокклюзивного механизма кавернозных тел и массивной венозной утечке. Клинически это проявляется хронической ЭД. Замедлить фибротические процессы позволяет ранняя оксигенация тканей, на которую направлено большинство терапевтических опций.

Ожидания пациента и цели лечения

Международный консенсус по сексуальной медицине (ICSM) рекомендует использовать психометрические инструменты для лучшего понимания ЭФ пациента до и после операции. Двумя основными такими инструментами являются Международный индекс эректильной функции (IIEF, МИЭФ) и Опросник сексуального здоровья для мужчин (SHIM), имеющие пороговые значения нормальной ЭФ 26 и 21 балл соответственно. Все пациенты перед РПЭ для оценки ЭФ должны пройти обследование, включающее, помимо оценок IIEF и/или SHIM, детальный сексуальный анамнез.

Перед обсуждением различных методов ведения и исходов необходимо выяснить ожидания пациента. Последние, как правило, являются высокими, притом что через 1 год после операции исходная ЭФ (по данным IIEF) восстанавливается только у 50-60% пациентов. По реалистичным оценкам, в ближайшие месяцы после РПЭ пациент не сможет сохранить способность к достижению спонтанных и ночных эрекций независимо от интенсивности терапии. Следовательно, пациенту необходимо разъяснить, что на восстановление ЭФ уйдет определенное время. По мнению экспертов, этот период может составлять 6-12 мес, однако в большинстве случаев функция восстанавливается через 12-24 мес.

Восстановление ЭФ может быть достигнуто только в процессе продолжительной реабилитации, направленной на предотвращение фиброза и повреждения целевого органа, восстановление его иннервации и кровоснабжения. Это необходимо разъяснять пациентам, поскольку многие больные надеются на быстрый прогресс.

В консультационный и терапевтический процесс очень важно подключать сексуального партнера пациента. Об этом свидетельствуют недавно полученные данные,

Таблица 3. Противопоказания к назначению ингибиторов ФДЭ-5		
Силденафил	Варденафил	Тадалафил
Органические нитраты (постоянный или интермиттирующий прием)	Нитраты и донаторы NO (постоянный или интермиттирующий прием), α -блокаторы	Нитраты и донаторы NO (постоянный или интермиттирующий прием), α -блокаторы (кроме тамсулозина 0,4 мг)

согласно которым расхождение в ожиданиях между партнером и пациентом могут нивелировать эффективность лечения. У пациентов, не способных удовлетворить потребности партнера, высокие ожидания могут вызывать сексуальную тревогу; это можно предотвратить, если на консультации будет присутствовать партнер. Кроме того, кооперация между партнерами способствует сохранению сексуального желания.

Еще одним моментом, который следует обсудить с пациентом, являются прогностические индикаторы. На благоприятный прогноз, в частности, указывает способность к достижению спонтанной и фармакологически облегченной функциональной эрекции в пределах 3 мес после РПЭ.

Послеоперационное лечение

Существует несколько различных стратегий лечения, направленных на улучшение ЭФ после РПЭ. Консенсус относительно того, какая стратегия является оптимальной, не достигнут, однако любое лечение однозначно лучше его отсутствия. Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что частота веноокклюзивной дисфункции после РПЭ со временем увеличивается. Комитет ICSM приводит следующие методы, которые могут применяться в монотерапии или в комбинации: регулярный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), вакуумные эрекционные устройства (ВЭУ), интрауретральные суппозитории ал-простадил (MUSE), интракавернозные инъекции (ИКИ) и нейромодулирующие препараты. Имплантация протеза является методом резерва в специфической когорте пациентов, для которых менее инвазивные стратегии оказались неэффективными. По мнению экспертов и согласно накопленным доказательствам, чем раньше начато лечение, тем лучше отдаленные исходы; любую форму реабилитации или терапии следует инициировать как можно раньше после РПЭ.

Ингибиторы ФДЭ-5

Как уже указывалось, после повреждения кавернозных нервов в гладкомышечной ткани пениса инициируются апоптотические процессы. Прекращение продукции ключевых факторов роста кавернозными нервами приводит к фиброзу и атрофии лейомиоцитов. Вместо факторов поврежденные нервы начинают продуцировать проапоптотические цитокины и активные формы кислорода. Кавернозная ткань противодействует этим механизмам эндогенной продукцией индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и ее вторичного мессенджера – циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Ингибиторы ФДЭ-5 ингибируют деградацию цГМФ с последующим повышением притока оксигенированной крови к кавернозным телам, что предотвращает формирование соединительной ткани. Однако при назначении этих препаратов следует учитывать потенциальные побочные эффекты, связанные с сосудорасширяющим эффектом (табл. 2). Совместное назначение ингибиторов ФДЭ-5 и органических нитратов противопоказано, поскольку одновременное повышение продукции и ингибирование распада цГМФ может приводить к выраженной вазодилатации и артериальной гипотензии. Тяжелая гипотензия также может наблюдаться при совместном назначении варденафила или тадалафила с α -блокаторами (табл. 3).

На экспериментальных моделях у грызунов было продемонстрировано, что ингибиторы ФДЭ-5, помимо улучшения ЭФ, способствуют сохранению целостности кавернозных гладких мышц после повреждения кавернозных нервов, а при длительном применении предотвращают апоптоз путем улучшения соотношения мышечной ткани и коллагена.

Работы, в которых изучалась кавернозная ткань человека до и после лечения ингибиторами ФДЭ-5, немногочисленны. В исследовании Schwartz и соавт. (2004) силденафил сохранял гладкомышечную ткань кавернозных тел после радикальной позадилонной простатэктомии. Пациенты с нормальной ЭФ до операции (n=21) получали 50 или 100 мг силденафила на ночь через день на протяжении 6 мес начиная с дня удаления катетера. Биопсии

Продолжение на стр. 4.

Ведение эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии

Таблица 4. Частота и причины прекращения лечения ЭД

Лечение	Частота прекращения лечения	Причины прекращения лечения
Ингибиторы ФДЭ-5	Общая частота 72,6% после 18 мес у пациентов, применяющих ФДЭ-5 ежедневно или по требованию	Эффект ниже ожидаемого Утрата интереса к сексу у пациента или партнера Высокая стоимость Побочные эффекты
Вакуумные эрекционные устройства	20% после 1 года 38% после 5 лет	Утрата интереса к сексу Недержание мочи Утрата либидо Побочные эффекты со стороны кардиоваскулярной системы и ЦНС
Интрауретральные суппозитории (MUSE)	32% после 9 мес	Низкая эффективность Сниженный интерес к сексу Побочные эффекты препарата (жжение, боль в уретре)
Интракавернозные инъекции	52% после 14,5 мес	Недостаточные эрекции Предпочтение оральной терапии Страх инъекций Неприятная процедура Приапизм Восстановление естественной эрекции

Продолжение. Начало на стр. 3.

кавернозных тел осуществляли под местной анестезией до РПЭ и через 6 мес. В группе силденафила 100 мг наблюдалось значительное увеличение гладкомышечной ткани после операции (42,8 vs 56,9%; $p < 0,05$), тогда как в группе 50 мг изменения отсутствовали (51,5 vs 52,7%).

В целом ингибиторы ФДЭ-5, прежде всего силденафил, часто являются первой линией терапии у пациентов, перенесших РПЭ. Общий ответ на лечение составляет около 35% (95% доверительный интервал – ДИ – 24-84%). Эти данные получены с включением пациентов с различными степенями сохранения нервов после операции. Был сделан вывод, что сохранение нервов является важнейшим фактором, определяющим ответ на ингибиторы ФДЭ-5 (35-75% при нервосберегающей РПЭ vs 0-15% при РПЭ без сохранения нервов).

В проспективном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) оценивали эффективность силденафила у 76 мужчин, перенесших двустороннюю нервосберегающую РПЭ. Пациенты получали силденафил 50 мг, силденафил 100 мг или плацебо на ночь на протяжении 36 нед, после чего следовал 8-недельный период вымывания без эректогенной терапии. Первую дозу назначали через 4 нед после операции. Основной целью было сравнить нормализацию спонтанной ЭФ путем расчета разницы оценок ПИЕФ между тремя группами. Нормализация наблюдалась только у 4% больных группы плацебо (1/25) по сравнению с 27% (14/51) суммарно в двух группах силденафила ($p = 0,0156$). Таким образом, реабилитация с включением силденафила значительно улучшала ЭФ у пациентов, перенесших РПЭ. Субанализ данных этого исследования показал дозозависимый положительный эффект силденафила на улучшение ночных эрекций и ригидности (оценивались с помощью прибора RigiScan) (Padma-Nathan et al., 2008).

В исследовании Montorsi и соавт. (2008) 628 пациентов с исходно нормальной ЭФ и ЭД после двусторонней нервосберегающей РПЭ разделили на три группы для приема варденафила по требованию, варденафила на ночь или плацебо. После 8-недельного периода вымывания не зафиксировано статистически значимых различий между группами активной терапии и группой плацебо по улучшению ЭФ и частоте завершения полового акта. В открытой фазе исследования разница между группами также отсутствовала.

В исследовании Bannowsky и соавт. (2008) 23 пациента с сохраненными ночными эрекциями и 18 больных без ночных эрекций в течение 52 нед получали силденафил 25 мг на ночь ежедневно плюс силденафил 50-100 мг по требованию. Достигали эрекции и поддерживали достаточную для вагинального полового акта эрекцию 47% пациентов с ночными эрекциями по сравнению с 28% больных контрольной группы, потенция была восстановлена до исходного уровня у 86 и 66% мужчин соответственно. Авторы пришли к заключению, что у пациентов, перенесших РПЭ, сохранение ночных эрекций является предиктором хорошего ответа на лечение силденафилом.

Вакуумные эрекционные устройства

ВЭУ функционируют путем привлечения крови к кавернозным телам посредством мануально создаваемого отрицательного градиента давления с последующим наложением констрикционного кольца на основание пениса, которое предотвращает венозный отток и поддерживает эрекцию. Основная проблема с использованием ВЭУ состоит в том, что не достигаемая эрекция может быть достаточной для полового акта, но она может обеспечивать насыщение кавернозной ткани кислородом, необходимое для предотвращения фиброза. В небольшом пилотном исследовании было продемонстрировано, что ранняя (через 1 мес после операции) ВЭУ-терапия после нервосберегающей РПЭ улучшает ЭФ и предотвращает уменьшение длины пениса по сравнению с более поздним началом

лечения (через 6 мес после операции). Тем не менее после 9,5 мес наблюдения статистически значимые различия между группами по этим двум показателям отсутствовали.

В целом у пациентов, перенесших РПЭ, ВЭУ-терапия рассматривается как вспомогательный метод лечения в дополнение к ингибиторам ФДЭ-5.

Интрауретральные суппозитории – алпростадил

Алпростадил – аналог PGE1, назначаемый в форме интрауретрального суппозитория (MUSE), который повышает оксигенацию кавернозных тел за счет улучшения кровотока. Кроме того, после РПЭ в пенильной ткани снижается концентрация PGE1, что также может обуславливать применение препарата. У пациентов, перенесших РПЭ, алпростадил повышал частоту успешных половых актов и оценку ПИЕФ. С другой стороны, многие пациенты при использовании этого метода жалуются на дискомфорт и боли, что негативно влияет на комплаенс.

В проспективном рандомизированном исследовании McCullough сравнивали эффективность пенильной реабилитации с применением интрауретрального алпростадила или силденафила цитрата 50 мг у пациентов, подвергшихся нервосберегающей РПЭ. Статистически значимые различия между группами по домену ЭФ и частоте успешных половых актов отсутствовали.

Интракавернозные инъекции

Интракавернозные инъекции могут эффективно восстанавливать ЭФ у пациентов, не отвечающих на ингибиторы ФДЭ-5. Изначально с этой целью применялся алпростадил, впоследствии стали чаще использовать трехкомпонентный микс (папаверин, фентоламин и PGE1). Тем не менее из-за психосексуальных проблем, связанных с самостоятельными инъекциями в половой член, а также высокой частотой такого побочного эффекта, как боль, метод подходит не всем пациентам.

Протезирование полового члена

Имплантация пенильных протезов – инвазивный метод, применяющийся в качестве третьей линии терапии. Результаты крупного эпидемиологического исследования показали, что у пациентов, перенесших лечение по поводу рака предстательной железы, протезирование применяется относительно редко, несмотря на высокую эффективность метода.

Психологическое и сексуальное консультирование

Согласно рекомендациям ICSM клиницист должен разъяснить пациенту и его партнеру патофизиологию ЭД после РПЭ и значимость пенильной реабилитации. В проспективном исследовании Titta и соавт. пациентам через 1 мес после РПЭ показали, как использовать ИКИ, после чего рандомизировали на две группы (только инъекции или инъекции в сочетании с сексуальным консультированием). Через 18 мес в группе консультирования наблюдались значительно более высокие показатели по всем доменам ПИЕФ, более высокая приверженность к лечению и лучшая удовлетворенность пары по сравнению с мужчинами, не получавшими консультирования.

Практические подходы к лечению

Все вышеприведенные методы терапии ассоциируются со значительной частотой прекращения лечения, что обусловлено различными факторами (табл. 4).

Практически ориентированный алгоритм лечения, представленный на рисунке, основан на ежедневном приеме ингибитора ФДЭ-5 (силденафила) в низкой дозе. Эффективность данного подхода была доказана в ряде клинических исследований.

Во время каждого визита пациента в клинику необходимо уделять внимание следующим моментам:

- обсудить значимость комплаенса;
- установить побочные эффекты;

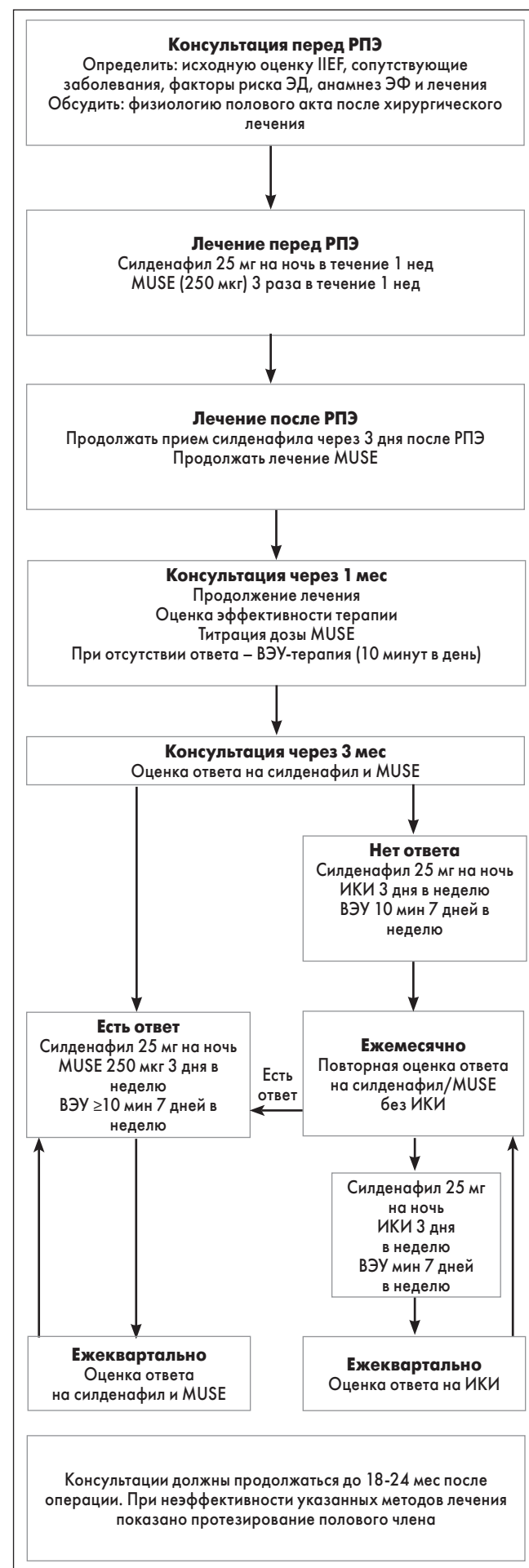


Рис. Алгоритм ведения ЭД после РПЭ

- выяснить наличие ночных эрекций;
- мотивировать продолжение пенильной реабилитации.

Заключение

Эректильная дисфункция – реальность для многих мужчин, перенесших РПЭ. Лечение и восстановление ЭФ возможны, однако процесс реабилитации должен начинаться как можно раньше после операции. Получены убедительные доказательства, что раннее начало терапии ингибиторами ФДЭ-5 (силденафил) значительно повышает шансы на восстановление ЭФ. Важным аспектом ведения ЭД после РПЭ является психологическое и сексуальное консультирование, направленное на поддержание комплаенса и предотвращение нереалистичных ожиданий пациента и его партнера.

Список литературы находится в редакции.

Saleh et al. Management of erectile dysfunction post-radical prostatectomy. Research and Reports in Urology 2015; 7: 19-33.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



Д.А. Хелмер, Г. Болье, К. Пауэрс, США

Сексуальное здоровье и сексуальная функция у мужчин – участников боевых действий

Сексуальная функция – важный аспект жизни человека, играющий ключевую роль в репродукции, создании и поддержании интимных отношений. Сексуальное здоровье, то есть физическая, психическая и социальная способность совершать действия, связанные с интимными отношениями, достоверно ассоциируется с качеством жизни и здоровьем в целом.

Существует множество факторов, способствующих развитию сексуальной дисфункции – сниженной способности испытывать удовольствие на любой стадии интимной физической близости, включая желание, возбуждение и оргазм. К числу этих факторов относятся структурные повреждения, болезненные процессы, депрессия и другие психические нарушения, прием лекарственных препаратов и др.

Сексуальная дисфункция не оценивается рутинно в первичной медицинской и психиатрической практике. С врачом свои сексуальные проблемы обсуждают менее 30% пациентов; это обусловлено опасениями относительно того, что их проблема будет воспринята несерьезно, а также низкой информированностью о наличии эффективных медикаментозных методов лечения. Пациенты не рассчитывают, что врач может помочь с устранением сексуальной дисфункции, а сами врачи редко инициируют обсуждение данной проблемы.

Предполагается, что недавние участники боевых действий имеют повышенный риск развития сексуальной дисфункции. Большинство (70%) таких пациентов находятся в возрасте моложе 40 лет; многие имеют психические нарушения, такие как посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и депрессия. Травмы, в том числе сексуальные, чаще встречаются среди участников боевых действий, чем в общей популяции. Для лечения депрессии этим пациентам нередко назначают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и другие препараты, способные усугублять сексуальную дисфункцию. Трудности также могут возникать с реинтеграцией в общество после боевых действий, при этом сексуальная дисфункция является дополнительным фактором напряженности взаимоотношений.

Цель настоящего исследования – изучить профиль сексуальной дисфункции, ее причинные факторы и субъективную значимость у мужчин, недавно принимавших участие в боевых действиях.

Материалы и методы

С января 2011 по декабрь 2012 г. в военном госпитале скрининг с помощью опросника ASEX прошли 276 ветеранов. ASEX состоит из 5 вопросов, касающихся различных аспектов сексуальной функции. За ответ на каждый вопрос выставляется оценка от 1 до 6 баллов; суммарный показатель варьирует от 5 (нормальная сексуальная функция) до 30 (выраженная сексуальная дисфункция). Также оценивали выраженность ПТСР по шкале PPSDS, потребление алкоголя (AUDIT-C), качество жизни (PHQ-2) и военный анамнез.

Результаты

Из 276 пациентов были отобраны 22, из них 8 мужчин предоставили согласие на участие и прошли полное обследование. Основные характеристики пациентов представлены в таблице.

Все участники были мужского пола в возрасте от 24 до 46 лет. У 5 пациентов имело место ПТСР, у 2 – клиническая депрессия, у 1 – алкогольная зависимость. Суммарная оценка по ASEX составляла от 15 до 25. Наиболее проблемным

доменом по данному опроснику была легкость достижения эрекции. Другими значимыми аспектами сексуальной дисфункции были отсутствие желания, неспособность сфокусироваться на партнере во время сексуальной активности, эректильная дисфункция (трудности с возбуждением и поддержанием эрекции), ранняя и замедленная эякуляция.

Три пациента сообщили о том, что во время сексуальной активности постоянно отвлекаются на посторонние мысли. Из них один участник отметил, что сексуальная активность утратила новизну и не приносит такого удовольствия, как раньше.

Обследованные мужчины имели сексуальные отношения исключительно с женщинами. Все участники отметили, что за последние полгода они занимались сексом значительно реже, чем до участия в боевых действиях. Один пациент полностью заменил секс порнографией. Услуги проституток, групповой секс, гиперсексуальную активность и рискованное сексуальное поведение все мужчины отрицали.

В целом пациенты легче достигали возбуждения путем мастурбации. Один участник отметил, что с новыми партнерами он испытывает меньше проблем с сексуальной функцией.

Многие пациенты предполагали наличие специфической причины сексуальной дисфункции. В то же время, отвечая на прямой вопрос, почти все отвергали или приуменьшали значимость военной профессии и участия в боевых действиях как фактора сексуальных проблем. В качестве причин сексуальной дисфункции часто указывались специфические ранения, применение лекарственных препаратов, стресс, злоупотребление алкоголем, старение в пределах физиологической нормы и т. д.

Большинство пациентов предпринимали попытки коррекции сексуальной дисфункции, в том числе с применением препаратов, порнографии, витаминов, фитосредств и сексуальных игрушек. В основном эффективность этих мер оценивалась как низкая.

Один пациент выразил разочарование, что его врач ограничил назначение ингибитора фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) до 4 доз в месяц. Другой участник сообщил об опасениях побочных эффектов этих препаратов, в частности приапизма.

Некоторые пациенты обращались за помощью по поводу сексуальной дисфункции в военные госпитали, к друзьям и членам семьи. При этом большинство мужчин, которые обсуждали свои проблемы с работниками здравоохранения, выражали оптимизм и были удовлетворены полученной информацией. Многие мужчины также отметили, что хотели бы более глубоко обсудить свое сексуальное здоровье с врачом.

Все участники указали на значимое негативное влияние сексуальной дисфункции на когнитивную, эмоциональную и поведенческую сферы, а также на их партнеров и их сексуальные взаимоотношения. В то же время некоторые мужчины отметили, что их сексуальная дисфункция не относится к наиболее значимым проблемам в жизни.

Примечательно, что пациенты не выражали беспокойства относительно негативного влияния сексуальной дисфункции

на фертильность и размер семьи. За исключением одного пациента, остальные участники на момент проведения исследования имели как минимум одного ребенка.

Обсуждение

У мужчин, недавно принимавших участие в боевых действиях, ведущими проявлениями сексуальной дисфункции были сниженное желание, эректильная дисфункция и преждевременная либо отсроченная эякуляция. Жалоб на болезненную сексуальную активность обследованные не предъявляли.

Все участники осознавали негативное влияние сексуальной дисфункции на самооценку и взаимоотношения с партнером и качество жизни последнего. В частности, сексуальная дисфункция ассоциировалась с ощущением утраты мужественности, жизненной роли и самоидентификации. Мужчины отмечали, что сексуальная дисфункция не позволяет им удовлетворять партнера и разрушает их уверенность в себе. В то же время некоторые пациенты отодвигали значимость сексуальных нарушений на второй план, указывая на более важные проблемы в жизни.

Полученные результаты согласуются с данными других исследований относительно роли сексуального здоровья у мужчин с эректильной дисфункцией, а также у пациентов, перенесших лечение по поводу рака предстательной железы (РПЖ) или рака мочевого пузыря. Например, мужчины после лечения РПЖ указывают на изменение самооценки и проблемы с сексуальными отношениями с супругой или партнером.

Примечательно, что только один пациент спонтанно идентифицировал свой военный опыт как главную причину сексуальных нарушений; остальные участники расценивали участие в боевых действиях как второстепенных фактор в изменении сексуальной функции. Некоторые мужчины сообщали о временном повышении интереса к сексу непосредственно после демобилизации, что, тем не менее, быстро сменялось противоположной реакцией.

Связь ПТСР и сексуальной дисфункции достаточно описана, однако ее механизмы остаются неизученными. В настоящем исследовании пациенты с ПТСР указывали на «отвлеченность» во время сексуальной активности. В ряде работ было продемонстрировано, что ПТСР может нарушать психосоциальную функцию и внимание независимо от коморбидной депрессии и побочных эффектов принимаемых препаратов.

Проведенное исследование подчеркивает значимость коммуникационных барьеров при обсуждении сексуальных проблем. Одни пациенты хотят более глубокого обсуждения ведения эректильной дисфункции с врачом, в особенности в отношении применения ингибиторов ФДЭ-5, тогда как других больше беспокоят потенциальные побочные эффекты и ощущаемая стигма, связанная с тем, что им приходится в таком раннем возрасте полагаться на препарат.

Несмотря на то что у 6 из 8 пациентов имели место одно или более психических нарушений и 5 мужчин получали психоактивные препараты, ни один из них не был консультирован своим психиатром или психологом по поводу сексуальной дисфункции. В то же время в многочисленных исследованиях была установлена достоверная связь между психиатрическими заболеваниями и эректильной дисфункцией.

Многие лекарственные средства, в частности СИОЗС и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, могут негативно влиять на сексуальную функцию. Этот момент обязательно следует учитывать при ведении пациентов с эректильной дисфункцией.

Медикаментозное лечение эректильной дисфункции у мужчин – участников боевых действий следует начинать с ингибиторов ФДЭ-5, таких как силденафил. Эти препараты продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в широкой популяции пациентов с нарушениями эрекции.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Helmer D.A., Beaulieu G., Powers C. et al. Perspectives on Sexual Health and Function of Recent Male Combat Veterans of Iraq and Afghanistan. Sex Med 2015; 3: 137-146.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



Поздравляем с юбилеем!

Недавно отметила свой юбилей выдающийся отечественный ученый, педиатр, детский нефролог, доктор медицинских наук, профессор Ингретта Вартановна Багдасарова. Ее путь в детской нефрологии начался в далеком 1974 г. с должности младшего научного сотрудника Института урологии и нефрологии АМН Украины. Сделав блестящую научную карьеру, в 1993 г. Ингретта Вартановна возглавила отдел детской нефрологии этого научно-исследовательского учреждения, а с 2002 г. руководит отделом детской нефрологии ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины». Приоритетные направления ее научных исследований – микробно-воспалительные и иммуннокомплексные заболевания почек у детей, патогенетическая иммуносупрессивная терапия в детской нефрологии, особенности реабилитации детей с болезнями почек. В 2009 г. Ингретта Вартановна была избрана президентом Украинской ассоциации нефрологов, стала лауреатом Государственной премии Украины в области науки и техники. Этой высокой наградой была отмечена ее работа «Розробка та впровадження системи методів діагностики, профілактики і лікування хвороб нирок».



Ингретта Вартановна Багдасарова – блестящий организатор службы оказания специализированной медицинской помощи детям с нефрологической патологией, а также Учитель, создавший собственную школу детской нефрологии и воспитавший целую плеяду авторитетных отечественных нефрологов. Фундаментальные лекции и яркие выступления Ингретты Вартановны в рамках научно-практических конференций, ее многочисленные научные публикации всегда вызывают живой интерес у отечественных педиатров и нефрологов. Но наибольшим достижением Ингретты Вартановны, несомненно, являются жизни и здоровье тысяч маленьких пациентов, сохраненные благодаря ее энциклопедическим знаниям, огромному клиническому опыту, доброте и самоотдаче в работе.

Уважаемая Ингретта Вартановна! Примите наши искренние поздравления! Желаем Вам всегда сохранять оптимизм, энергичность, неординарность мышления и целеустремленность! Крепкого Вам здоровья, душевной гармонии и новых научных достижений!

Редакция
«Медичної газети
«Здоров'я України»



Медицна 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**, д. мед. н., доцент Ужгородського національного університету, головний лікар Закарпатського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- С.П. Пасєчніков**, 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

Медицна 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 № 21156-10956Р 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	Лариса Стороженко	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР	Галина Теркун	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Оксана Шедова	Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ДИЗАЙНЕРИ	Ліна Арсенюк	
	Ірина Лесько	
	Наталія Дехтярь	Медицна газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
	Олег Смага	
	Тетяна Зайчук	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Адреса для листів:
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
	Інна Головка	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
	Зоя Маймескул	Контактні телефони:
	Мирослава Табачук	Редакція 521-86-98, 521-86-97
	Ганна Дребот	Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
	Леся Іванченко	Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Газету віддруковано у ВАТ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», г. Київ-35, ул. Сурикова, 3/3. Підписано до друку 25.10.2016 р. Замовлення № 25102016. Наклад 12 000 прим.

ПОДІЯ

СВІТОВИЙ КОНГРЕС

Новини 9-го Європейського андрологічного конгресу
J. Ramalho-Santos, A. Pilatz, L. Vignozzi та ін. 46-48
 За підсумками ЄАК, 21-23 вересня, м. Роттердам (Нідерланди)

КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

УРОЛОГІЯ

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Флосін і Простамол Уно — комплексний підхід до лікування симптомів нижніх сечових шляхів у чоловіків

Симптоми з боку нижніх сечових шляхів (СНСШ), зумовлені доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ), є найбільш поширеним станом у чоловіків з урологічними розладами. У зв'язку із цим основною метою лікування ДГПЗ є полегшення симптомів захворювання і збільшення швидкості потоку сечі при мінімальному ризику розвитку побічних ефектів.

Залежно від характеру порушень можна виокремити іритативні (спричинені змінами накопичення сечі), обструктивні (пов'язані з патологією виділення сечі) і постміктуричні СНСШ. Для іритативних СНСШ характерні прискорене денне і нічне сечовипускання, поява імперативних позивів, сечовипускання малими порціями і нетримання сечі. У разі обструктивних СНСШ відзначаються ослаблення струменя сечі, утруднення, що виникають на початку сечовипускання, відчуття неповного випорожнення сечового міхура, переривчасте сечовипускання, виділення сечі по краплях у кінці сечовипускання, парадоксальна ішурия. Постміктуричні СНСШ відрізняються появою відчуття неповного випорожнення сечового міхура, підтікання сечі після сечовипускання.

Наразі в лікуванні пацієнтів із СНСШ середньої тяжкості і важкого ступеня Європейська асоціація урологів (EAU) рекомендує використовувати блокатори α_1 -адренорецепторів. Метааналіз великих досліджень, у яких вивчалися α_1 -адреноблокатори, свідчить про те, що препарати цієї групи:

- достовірно покращують об'єктивні показники сечовипускання, такі як максимальна швидкість потоку сечі (Q_{max}), об'єм залишкової сечі, а також мікроциркуляцію й енергообмін у стінці сечового міхура;
- збільшують максимальну фізіологічну ємність сечового міхура;
- значною мірою зменшують іритативні симптоми;
- знижують ніктурію (Djavan B. et al., 1999).

Тамсулозин — перший селективний α_1 -адреноблокатор, спеціально розроблений для лікування розладів сечовипускання, зумовлених ДГПЗ. Селективна блокада α_{1A} - і α_{1D} -адренорецепторів, розташованих переважно в передміхуровій залозі (ПЗ), шийці сечового міхура і простатичному відділі уретри, дозволяє отримати значний ефект щодо розладів сечовипускання без вираженого впливу на судинний тонус і системний артеріальний тиск (АТ). Тому прийом селективних α_1 -адреноблокаторів супроводжується меншою кількістю побічних ефектів.

Серед препаратів тамсулозину низку важливих переваг має тамсулозин з модифікованим вивільненням — препарат Флосін, оскільки при його застосуванні не потрібне коригування дози ні для літніх хворих з кардіоваскулярною патологією, ні для пацієнтів із захворюваннями печінки і нирок. У Флосіні відсутній значний ефект першої дози, характерний для доксазозину і terazозину (різке зниження АТ відразу після початку лікування). Завдяки тривалому і повільному вивільненню тамсулозину іритативні й обструктивні симптоми сечовивідних шляхів контролюються 24 години на добу. Це забезпечує насамперед матриця капсули, яка регулює поступове вивільнення діючої речовини й, відповідно, пролонговане надходження останньої в організм. Поряд із цим гранули тамсулозину, що містяться всередині капсули, мають різний розмір і покриття, стійке до впливу шлункового соку. Ці фактори визначають переваги препарату Флосін і доцільність його ранкового прийому. Крім того, препарат позитивно впливає на статеві функції чоловіка, збільшуючи лібідо, ерекцію, тривалість статевого акту і покращуючи оргастичні відчуття. Це вигідно відрізняє Флосін від інгібіторів 5 α -редуктази, що знижують лібідо, погіршують ерекцію і якість оргазму в чоловіків. При цьому Флосін забезпечує швидке позбавлення від симптомів ДГПЗ, яке спостерігається вже до кінця 1-го тижня лікування.

Ефективність тамсулозину у випадку ДГПЗ/СНСШ доведена у великій кількості рандомізованих контрольованих досліджень. Останнім часом з'являється все більше даних щодо сприятливого впливу тамсулозину не лише на СНСШ, а й на інші прояви ДГПЗ.

Зокрема, відомо, що СНСШ і ДГПЗ достовірно асоціюються з депресією, тривогою і схильністю до стресу (Rom M. et al., 2007; Johnson T.V. et al., 2010). Ніктурія є значущим фактором ризику депресії, а остання, своєю чергою, пов'язана з більш частими нічними сечовипусканнями. Наявність ніктурії також викликає безсоння, що погіршує депресивні симптоми (Chang P.P. et al., 1997).

Нещодавно були опубліковані результати дослідження, в якому вивчався вплив терапії ДГПЗ на симптоми депресії (Kim K.S. et al., 2015). У це проспективне дослідження включали чоловіків віком ≥ 40 років із ДГПЗ і СНСШ, оцінкою за міжнародною шкалою простатичних симптомів (IPSS) > 8 балів і об'ємом ПЗ > 20 см³ за даними трансректальної сонографії, які не отримували протягом останніх 3 міс інгібіторів 5 α -редуктази (включно з фінастеридом і дутастеридом). Критеріями виключення були операції на ПЗ в анамнезі, пухлина або гостра інфекція сечових шляхів, нейрогенний сечовий міхур, рівень простатичного специфічного антигену > 10 нг/мл, тяжка ниркова або печінкова дисфункція, алергія на досліджуваний препарат. Усім пацієнтам ($n=65$) було призначено тамсулозин у стандартній дозі (1 таблетка за 30 хв увечері перед сном), лікування тривало 12 тиж. Крім IPSS для оцінки тяжкості сечових симптомів використовували шкалу синдрому гіперактивного сечового міхура (OABSS) і суб'єктивну шкалу стану сечового міхура (PPBC).

Залежно від вихідної оцінки за геріатричною шкалою депресії (GDS) пацієнтів розподілили на 2 групи: без депресивних проявів (GDS0-17 балів; 1-ша група) і з симптомами депресії (GDS18-30 балів; 2-га група). До початку лікування в 1-й групі відзначалися гірші оцінки IPSS і GDS.

Уже на 4-му тижні прийому тамсулозину в усіх пацієнтів спостерігалася значне зниження (тобто покращення) оцінок за шкалами OABSS, GDS, QoL і IPSS; на 12-му тижні позитивна динаміка зберігалася (рис. 1). Зменшення порушень сечовипускання, а в 2-й групі — і депресивних симптомів супроводжувалося значним покращенням якості життя пацієнтів.

Покращення оцінки IPSS на 12-му тижні в порівнянні з вихідним показником було зіставним в обох групах ($6,44 \pm 1,56$ vs $6,0 \pm 1,37$). Серед пацієнтів 2-ї групи найбільш виражене зменшення депресивних симптомів було зафіксовано у хворих з гіршими оцінками IPSS до лікування. Таким чином, у пацієнтів з ДГПЗ і коморбідною депресією лікування тамсулозином забезпечує значне зменшення СНСШ і депресії, а також покращення якості життя.

Сьогодні для лікування захворювань ПЗ широко використовується препарат Простамол Уно (оригінальний екстракт плодів пальми піллоподібної — *Serenoa repens*), якому притаманний багатовекторний вплив на ПЗ. Екстракт *Serenoa repens* має антиандрогенний ефект, обумовлений гальмуванням активності 5 α -редуктази, блокуванням зв'язування дигідротестостерону з рецептором. Крім того, ріст тканин ПЗ уповільнюється внаслідок гальмування зв'язування рецепторів пролактину і порушення процесів передачі сигналу, пригнічення проліферації епітелію ПЗ, блокади естрогенного каскаду. Перевагами Простамолу Уно є відсутність негативного впливу на сексуальну функцію пацієнтів, а також протинабрякова і проти-запальна дія.

У численних дослідженнях доведено, що препарат Простамол Уно на основі плодів *Serenoa repens* інгібує ріст тканин ПЗ шляхом блокади 5 α -редуктази й ароматази, виявляє пряму розслаблюючу дію на непосмуговану мускулатуру, має протизапальний ефект й усуває набряк за рахунок блокування циклооксигенази і 5-ліпоксигенази, впливає на простатичні фактори росту.

Існує низка клінічних досліджень, що вказують на хорошу ефективність екстракту *Serenoa repens* щодо СНСШ у чоловіків із ДГПЗ. В одному з досліджень оцінювали результати лікування 60 пацієнтів із ДГПЗ і СНСШ (Hizli, Uyug, 2007). Хворі були розподілені на 3 групи: 1-ша група ($n=20$) приймала екстракт *Serenoa repens* 320 мг/добу, 2-га ($n=20$) — тамсулозин 0,4 мг/добу і 3-тя ($n=20$) — комбінацію препаратів. Після закінчення лікування оцінювали загальний бал шкали IPSS і максимальну швидкість потоку сечі. У результаті лікування в усіх трьох групах було відзначено приблизно однакове достовірне покращення СНСШ і Q_{max} . Автори статті дійшли висновку, що екстракт *Serenoa repens* є ефективним і безпечним лікарським засобом у випадку СНСШ, зумовлених ДГПЗ.

Ще однією важливою роботою стало дослідження, дані якого було опубліковано у 2011 р. Sinescu і співавт.

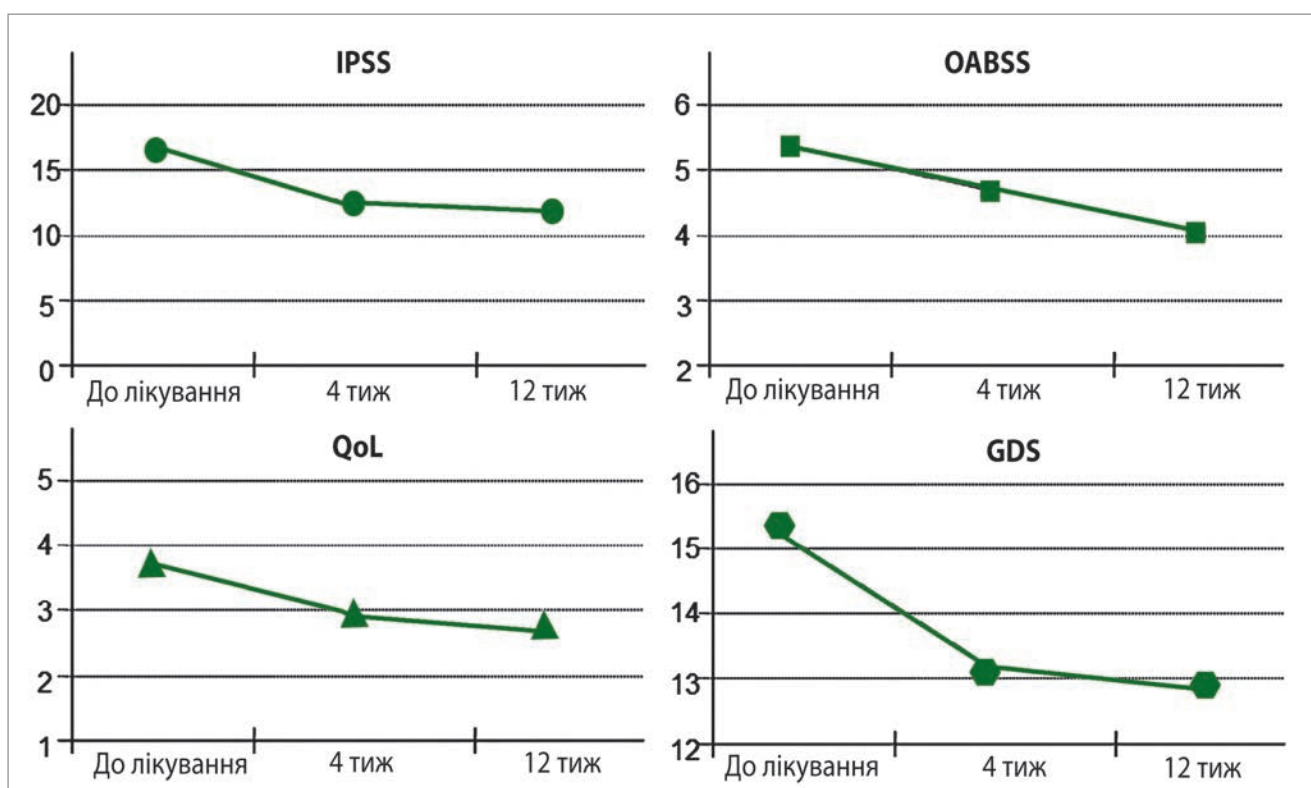


Рис. 1. Динаміка оцінок за шкалами IPSS, GDS, OABSS і QoL (якості життя) на тлі лікування тамсулозином (зниження оцінок = зменшення вираженості)

У дослідження були включені 120 пацієнтів з легкими і помірними СНСШ на тлі ДГПЗ. При цьому в усіх хворих $Q_{\max}$ не перевищувала 15 мл/с, а об'єм залишкової сечі становив не більше 150 мл. Хворі приймали екстракт *Serenoa repens* по 320 мг щодня протягом 12 міс. У підсумку було виявлено достовірне покращення середнього бала за IPSS – на 5,5, якості життя – на 1,8 бала, $Q_{\max}$ – на 5,6 мл/с. Міжнародний індекс еректильної функції (ІЕФ) збільшився на 6,4 бала. Також відзначено зменшення об'єму залишкової сечі і розмірів ПЗ. Автори роботи зазначили, що тривале лікування екстрактом *Serenoa repens* ефективне в разі легких і середньотяжких СНСШ при ДГПЗ. Крім цього, тривале використання препарату може бути сприятливим і щодо еректильної функції, що продемонстровано статистично значущим покращенням значення ІЕФ.

У міжнародному рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні французькі вчені оцінювали протизапальні властивості екстракту *Serenoa repens* у 206 чоловіків з ДГПЗ і СНСШ (Latil A. et al., 2015). Протягом 3 міс пацієнти основної групи отримували екстракт *Serenoa repens* 320 мг/добу; хворим контрольної групи призначали тамсулозин 4 мг/добу. До початку лікування і на 90-й день після пальцевого ректального дослідження (ПРД) ПЗ отримували зразки сечі. З простатичних клітин, десквамованих після ПРД, екстрагували мРНК для подальшого аналізу 29 найбільш значущих запальних маркерів.

В обох групах прихильність пацієнтів до лікування була дуже високою (>95%). Оцінка за IPSS знизилася значно більше в групі *Serenoa repens*, що супроводжувалося покращенням якості життя.

Після 3 міс експресія запальних маркерів знизилася на 65,4% в основній групі і на 46,2% – в контрольній. Для 15 найчастіше експресованих генів ця різниця була ще більш істотною (80 vs 33% відповідно). Кумулятивний сприятливий ефект *Serenoa repens* спостерігався відносно 73,3% запальних маркерів, тамсулозину – для 26,6% маркерів (рис. 2). Рівні трьох запальних білків (MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10 і MIF) зменшувалися лише в пацієнтів, які отримували екстракт *Serenoa repens*. В основній групі в учасників з вихідною підвищеною експресією MIF частота відповіді за шкалою IPSS була значно вищою порівняно з такою у хворих з нормальною експресією цього білка (6,4 vs 4,5 бала відповідно). У групі тамсулозину подібна залежність не простежувалася. Лікування досліджуваними препаратами добре переносилося, частота побічних ефектів була однаково низькою в обох групах. Таким чином, отримані результати продемонстрували виражену протизапальну активність і безпеку екстракту *Serenoa repens* у веденні симптомної ДГПЗ.

У дослідженні QUALIPROST оцінювали зміни симптомів і якості життя в пацієнтів із чили 1713 чоловіків віком ≥ 40 років з оцінкою за шкалою IPSS ≥ 8 балів. До лікування оцінка IPSS та індекс впливу ДГПЗ на якість життя (ВІІ) становили $16,8 \pm 5,4$ і $6,8 \pm 2,6$ бала відповідно. Близько 9% обстежених не отримували лікування (група спостереження), 70% отримували монотерапію (α -блокатори, фітотерапію або інгібітори 5α -редуктази). В 95,2% фітотерапія проводилася екстрактом *Serenoa repens*. Комбіноване лікування (α -блокатор + інгібітор 5α -редуктази, α -блокатор + екстракт *Serenoa repens*) призначалося 21% пацієнтів.

Через 6 міс в усіх групах активної терапії було зафіксовано поліпшення якості життя і зменшення симптомів порівняно з вихідними показниками і групою спостереження. Екстракт *Serenoa repens* як в монотерапії, так і в комбінації з α -блокатором продемонстрував ефективність, порівняну з такою α -блокаторів та інгібіторів 5α -редуктази, але частота побічних ефектів була нижчою при застосуванні фітопрепарату (Alcaraz A. et al., 2016).

Крім ДГПЗ формування СНСШ нерідко буває спричинене таким станом, як хронічний простатит (ХП). За даними Di Silverio і співавт. (2003), у 43% пацієнтів з доброякісною простатичною обструкцією при проведенні біопсії ПЗ вдається виявити запальні зміни. Більш того, доведено існування достовірної кореляції між розміром ПЗ і хронічним запаленням. Певні дані свідчать про наявність високого ризику розвитку доброякісної простатичної обструкції в разі

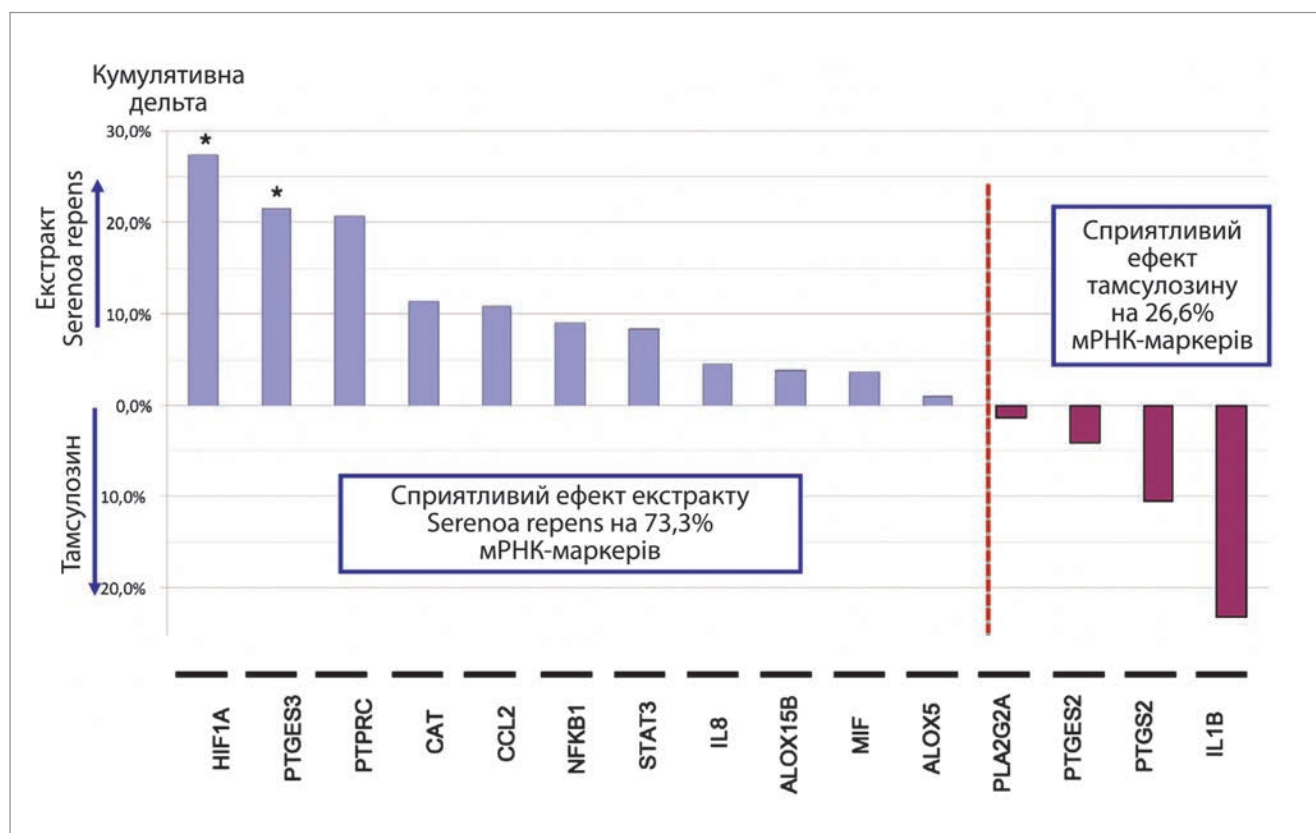


Рис. 2. Кумулятивний сприятливий ефект екстракту *Serenoa repens* і тамсулозину стосовно запальних маркерів у пацієнтів із ДГПЗ і СНСШ

ХП і формування ускладнень у пацієнтів з обструктивними проявами СНСШ на тлі ДГПЗ і супутнім запаленням у ПЗ.

У комплексному лікуванні хворих на ХП з розладами сечовипускання Простамол Уно показав себе як високоефективний препарат з мінімальними побічними ефектами (Пасечніков С.П., Нікітін О.Д., 2004). Включення Простамолу Уно до складу комплексної терапії пацієнтів із ДГПЗ і ХП, яка передбачає призначення α_1 -адреноблокаторів, прискорювало терміни лікування й покращувало показники якості життя. Використання препарату Простамол Уно в монотерапії ХП, особливо асептичного, дозволяло швидко й ефективно усувати обструктивні й іритативні СНСШ і покращувати якість життя хворих.

З огляду на різноспрямовані механізми дії раціональною є комбінована терапія ДГПЗ/СНСШ тамсулозином та екстрактом *Serenoa repens*.

Одним з останніх досліджень, у яких вивчався цей підхід, є робота Y.W. Ryu і співавт. (2014). Пацієнти із симптомною ДГПЗ (IPSS >10 балів) були рандомізовані для отримання тамсулозину 0,2 мг/добу в монотерапії (n=53) або в комбінації з екстрактом *Serenoa repens* 320 мг/добу (n=60) протягом 12 міс. Крім IPSS до початку лікування і після його закінчення визначали об'єм ПЗ та оцінювали якість життя, пов'язане із СНСШ. Через 12 міс загальна оцінка за шкалою IPSS знизилася на 5,5 балів у групі монотерапії і на 5,8 бала в групі комбінованого лікування. Симптоми накопичення зменшилися значно більше при одночасному застосуванні досліджуваних препаратів (1,7 vs 0,8 у групі тамсулозину; p=0,024), причому цей ефект тривав 12 міс. Переносимість лікування була хорошою, за частотою несприятливих подій групи не розрізнялися.

У дослідженні Литвинця і співавт. (2011) у чоловіків із синдромом незапального хронічного тазового болю комплексна терапія Флосіном (0,4 мг 1 р/добу вранці після їди) і Простамолом Уно (1 капсула увечері) забезпечила значне покращення оцінки IPSS, якості життя і загального стану при оцінці на 15-й і 30-й день лікування.

Дослідження ПРОСПЕКТ за участю 2240 пацієнтів із ДГПЗ з усіх регіонів України підтвердило ефективність і безпеку комбінованої терапії Флосіном і Простамолом Уно. Дані, отримані в різних урологічних центрах України, свідчили про повну відповідність результатам досліджень, проведених в інших європейських державах. Це стало доказом того, що оперативне лікування давно втратило статус золотого стандарту для ДГПЗ II-III стадії, поступившись місцем консервативній терапії.

З урахуванням отримання настільки обнадійливих даних українських урологів порівняльне дослідження ПРОСПЕКТ II було продовжено на 12 міс. Результати засвідчили високу ефективність комплексної терапії

Флосіном і Простамолом Уно, що становила 96,9%, з меншою частотою побічних ефектів (5,4%) в порівнянні з відповідним показником для терапії доксазолином і фінастеридом (43,3%).

Метою дослідження ПРОСПЕКТ III було визначити можливості довгострокової терапії комбінацією Флосін / Простамол Уно в аспекті оцінки якості життя, можливості покращення об'єктивних даних урологічного статусу і впливу на сексуальний статус у чоловіків з ДГПЗ II стадії. У підсумку ефективність використання 3-річної комбінованої терапії із застосуванням препаратів Флосін і Простамол Уно дорівнювала 94,1%, у контрольній групі (доксазозин і фінастерид) – 89,3% (p<0,05).

Довгострокова комбінована терапія з використанням препаратів Флосін і Простамол Уно добре переносилася пацієнтами й асоціювалася з низькою частотою розвитку побічних ефектів (5,75% випадків). При комбінуванні препаратів доксазозину і фінастериду побічні явища спостерігалися в 33,1% пацієнтів (p<0,05).

Доведено, що довгострокова комбінована терапія із застосуванням Флосіну і Простамолу Уно є оптимальною для лікування пацієнтів із ДГПЗ II стадії, оскільки забезпечує синергізм ефективності.

Слід зазначити, що оптимальним співвідношенням ефективності/безпеки характеризуються не всі лікарські комбінації, які застосовуються в лікуванні ДГПЗ/СНСШ. Зокрема, в дослідженні МТОПС (2003) поєднане призначення фінастериду (блокатор α_1 -адренорецепторів) і доксазозину (інгібітор 5α -редуктази) в порівнянні з монотерапією одним з них було більш ефективним у зменшенні симптомів, проте асоціювалося з більшою частотою побічних ефектів – периферичних набряків, задишки і ретроградної еякуляції. У дослідженні С.Г. Roehrborn і співавт. (2008) на тлі комбінованого прийому тамсулозину і дутастериду була зафіксована підвищена частота розвитку еректильної дисфункції, порушень сін'явиверження, зменшення об'єму еякуляту та гінекомастії.

Таким чином, застосування комбінованої терапії СНСШ дозволяє забезпечити ефект синергізму дії декількох препаратів, що сприяє швидшому уповільненню прогресування хвороби. Комбінація оригінального екстракту *Serenoa repens* (Простамол Уно) і тамсулозину (Флосін) може розглядатися як оптимальна для лікування ДГПЗ/СНСШ, у тому числі на тлі ХП, оскільки вона добре переноситься, має високу ефективність в усуненні порушень сечовипускання і коморбідних проявів, а також дозволяє покращити якість життя пацієнтів.

Підготував Олексій Терещенко

Всесвітній конгрес, присвячений проблемі дисфункцій нижніх сечовивідних шляхів: наукові висновки та актуальні питання урології

22-23 вересня у Відні (Австрія) відбувся III Всесвітній конгрес з дисфункцій нижніх сечовивідних шляхів. Цей вузькопрофільний захід – одна з найважливіших для фахівців-урологів мультидисциплінарних освітньо-наукових подій, яка щороку збирає понад 500 спеціалістів з багатьох країн світу. Метою конгресу, за задумом організаційного комітету, стало обговорення клінічних рішень та обмін практичним досвідом, насамперед з проблем, де відсутня достатня доказова база.



Все це пояснює надзвичайно насичену програму заходу, яка складалася з лекцій експертів, круглих столів, постерних презентацій, дискусій щодо наведених клінічних випадків тощо. У своїх доповідях провідні європейські вчені докладно висвітлювали найпоширеніші питання урологічної галузі, в т. ч. трансуретральної резекції простати (ТУРП) та її наслідків, стресового нетримання сечі, болю у сечовому міхурі, ніктурії, пролапсу органів тазу та поєднання урологічних і гінекологічних проблем. У даному огляді представлено деякі найбільш цікаві виступи.

Доктор медичних наук, професор Arndt van Ophoven (м. Бохум, Німеччина) свою доповідь присвятив темі болю у сечовому міхурі (СМ) у жінок. За визначенням Європейської асоціації урології синдром болю СМ (СБСМ) характеризується персистуючим або рецидивуючим болем у проекції міхура, що супроводжується посиленням болю при наповненні СМ та/або збільшеною частотою сечовипускання. Однак при наявності СБСМ відсутня доведена інфекція або інша явна локальна патологія. В Сполучених Штатах Америки випадки СБСМ (раніше – інтерстиційний цистит) фіксуються у 2,7-6,53% жінок (Berry et al., 2011). Серед чоловічої популяції синдром хронічного тазового болю є суттєво менш поширеним – 1,8% (за даними Suskind et al., 2013). Епідеміологічні показники цієї хвороби значно коливаються залежно від критеріїв діагностики та методів визначення, застосованих у кожному окремому дослідженні, бо на даний момент не існує усталених загальноприйнятих ознак СБСМ.

Доповідач розповів про типовий клінічний випадок, в якому у 39-річної жінки раптово з'явився біль у надлобковій ділянці та спостерігалися постійні позиви до сечовипускання. У таких хворих цистоскопія та рентгенологічне дослідження є малоінформативними, антибактеріальна терапія (у даному випадку бактрим, доксициклін та ципрофлоксацин) зазвичай неефективна, а антихолінергічні препарати ще більше погіршують стан. Оптимальним лікувально-діагностичним методом для пацієнток з подібною проблемою є гідродистензія СМ, яку проводять під загальним знеболенням. Випускання рідини з СМ у пацієнтів з СБСМ іноді супроводжується незначними кровотечами із тканини міхура у ділянках, що називаються гломеруляціями; також можливі петехіальні та водоспадоподібні кровотечі. На жаль, ці ознаки не є патогномонічними, оскільки можуть виникнути у хворих з сечокам'яною хворобою (Jiang Y.H. et al., 2013), гіперактивним СМ (Chung M.K. et al., 2010) тощо. У дослідженні Waxmann та співавт. (1998) гломеруляції, подібні до тих, що характерні для СБСМ, спостерігались у 45% безсимптомних жінок. Більш типовою ознакою СБСМ вважаються тріщини слизової оболонки, т. зв. гуннерівські виразки (або, за новою термінологією, гуннерівські ураження).

Основні стратегії лікування СБСМ:

- пероральні (аналгетики, пентосан полісульфат, амітриптілін, оксидотинін, антигістамінні засоби, імуносупресанти, L-аргінін);
- інтравезикальні (диметилсульфоксид, хлорпактин, гепарин, гіалуронова кислота, хондротин сульфат, ботулотоксин, капсаїцин);
- фізикальні (гідродистензія, черезшкірна електрична нейростимуляція, акупунктура, масаж задніх м'язів тазового дна за Тельє, йога);
- хірургічні (трансуретральна резекція, нейромодуляція, цистектомія, нейрліз).

Безумовно, важливу роль відіграють і такі фактори, як обізнаність пацієнтів та модифікація способу їхнього життя.

Американська урологічна асоціація (AUA – American Urological Association) рекомендує починати терапію з найбільш консервативних стратегій, а радикальні залишити як метод резерву. Хірургічні втручання варто застосовувати на кінцевих стадіях захворювання, за наявності зменшеного

фіброзованого СМ та у разі повної неефективності терапевтичних методів. За потреби можна застосувати комплекс кількох способів лікування. У будь-якому разі потрібно регулярно оцінювати рівень болю та переглянути діагноз за відсутності ефекту мультидисциплінарної терапії.

Під час виступу **професор Mike Kirby (м. Лондон, Велика Британія)** навів опис типових поліморбідних пацієнтів з хронічним закрепом, ожирінням та цукровим діабетом (ЦД). Коморбідні стани трапляються щонайменше у 10% пацієнтів з симптомами з боку нижніх сечовивідних шляхів (СНСШ). Серед цих станів найпоширенішими є артеріальна гіпертензія (АГ) (53%), гіперхолестеринемія (45%), еректильна чи інша сексуальна дисфункція (36%), розлади в роботі травного тракту (21%), артрити (20%) (Roehrborn C.G. et al., 2007). Перше проспективне дослідження оцінки зв'язку між об'ємом простати та компонентами метаболічного синдрому (МС), проведене у 1998 р., виявило, що ожиріння, ЦД, високий рівень інсуліну натще, АГ та низька концентрація холестерину ліпопротеїнів високої щільності – це фактори ризику гіперплазії передміхурової залози (Hammarsten J. et al., 1998).

У патогенезі хвороб сечовивідної системи є кілька спільних ланок з патогенезом серцево-судинних захворювань, в т. ч. зміна тону гладких м'язів, проліферація гладком'язових клітин, дисфункція ендотелію, знижений кровоток та гіпоксичне ушкодження тканин. МС та ЦД часто супроводжуються еректильною дисфункцією (ЕД), порушеннями роботи СМ, СНСШ, інконтиненцією, інфекціями сечовивідного тракту тощо (Goldstraw M.E. et al., 2006). Існує окреме поняття діабетичної цистопатії, яка складається з тріади симптомів: зниження чутливості СМ, погіршення його скоротливості та збільшення залишкового об'єму сечі. Дослідження NHANES III підтвердило асоціацію СНСШ з ЦД та АГ в анамнезі, а також маркерами МС, в т. ч. глікозильованим гемоглобіном. З огляду на це доповідач підкреслив важливість фізичного навантаження та зниження маси тіла у комплексному лікуванні СНСШ.

Стосовно закріпив **професор Kirby** нагадав аудиторії про спільне ембріональне походження СМ та прямої кишки, а також їх спільну іннервацію, чим, ймовірно, пояснюються часті випадки одночасного виникнення закрепу та СНСШ. Ще одна гіпотеза щодо виникнення подібних коморбідних станів акцентує увагу на ролі гіперактивності м'язів тазового дна (De Paere H. et al., 2000). В дослідженні С. Charach та співавт. (2001) лікування закрепу привело до суттєвого зменшення частоти невідкладних позивів до сечовипускання, а також зниження інтенсивності печіння під час виділення сечі. Наявна на даний момент інформація свідчить, що невропатичні дисфункції кишечника, що супроводжуються закрепами, здатні механічним способом спровокувати дисфункцію сечовивідних шляхів. Однак, незважаючи на очевидний зв'язок закріпив зі СНСШ, існує потреба в проведенні певних великомасштабних проспективних контрольованих досліджень, перш за все за участю хворих похилого віку та пацієнтів з невропатичними дисфункціями.

Доповідь професора Philip Tooze-Hobson (м. Бірмінгем, Велика Британія) у співавторстві з Alfred Cutner стосувалася проблем лікування пацієнток з ендометріозом. Основними показаннями до застосування активної терапії ендометріозу є неплідність, біль (інтенсивний менструальний, в ділянці СМ чи кишечнику, диспареунія), обструкція сечоводів чи кишечника. Перш ніж планувати хірургічне втручання, слід призначити пацієнту детальне обстеження. Під час фізикального обстеження треба зосередитися на таких важливих моментах, як тазовий біль, чутливість дугласового простору, ригідність матково-крижових зв'язок, наявність об'ємних процесів у придатках матки, а також фіксація чи ретроверсія матки. Рекомендованим лабораторним обстеженням є визначення СА-125 (чутливість 20-50%, специфічність 85-90%). Показники чутливості та специфічності різних методів інструментальної діагностики ректосигмоїдного та ретроцервікального ендометріозу представлені в таблиці (Abrau et al., 2007).

Найголовніше під час УЗД пацієнток з ендометріозом звернути увагу на розмір та тип кіст, рухомість яєчників, рухомість та морфологію матки, наявність ректовагінальних та міхурових вузлів, обструкцію сечоводів.

З огляду на те, що хірургічні втручання при ендометріозі є досить складними, доповідач підкреслив особливу значущість специфічного обладнання: лапароскопів з високою роздільною здатністю, ламп зеленого світла для кращої видимості крові, засобів безпроводної передачі інформації. Існують три найбільш поширені тактики хірургічного лікування ректовагінального ендометріозу: «зголювання» вузлів, дискова резекція та повна резекція кишечника. Основними ризиками оперативних втручань при ендометріозі вважаються пошкодження тазових нервів з подальшими розладами сексуальної функції та функції СМ, а також порушення роботи кишечника. Робота, проведена А. Vashisht та співавт. (2009), встановила існуючий зв'язок між проведенням ректовагінальної диссекції при ендометріозі з виникненням розладів сечовипускання. Williamson та співавт. (1995) виявили підтікання вмісту кишечника та невідкладні позиви до дефекації у 53% пацієнток через 3 міс після операції та у 29% – протягом року. Наприкінці доповіді професор Tooze-Hobson продемонстрував кілька відеороликів, на яких було зафіксовано основні моменти операцій.

Під час своєї наступної доповіді Philip Tooze-Hobson зосередив увагу присутніх на стресовому нетриманні сечі (СНС). За даними реєстру Британського товариства урогінекології, у Великобританії щороку проводиться близько 6 тис. оперативних втручань з приводу нетримання сечі. Доповідач порівняв лікування СНС за допомогою слінгової операції TVT та системи Advantage. Дуже тонка голка системи Advantage дозволяє розташувати урологічну стрічку якомога ближче до лобкової кістки і зменшити пошкодження судин та інтраопераційну крововтрату. Професор Tooze-Hobson підкреслив важливість раннього оперативного втручання.

У виступі **доктора медичних наук, професора Siv Morkved (м. Тронхейм, Норвегія)** йшлося про ключові аспекти проблеми зміцнення м'язів тазового дна (ЗМТД) з метою лікування нетримання сечі. Згідно з даними систематичних оглядів та консенсусів, ЗМТД є методом першої лінії лікування СНС (Moore et al., 2013; Boyle et al., 2014; Herderschee et al., 2011). Якщо вважати критерієм вилікування СНС виділення ≤2 мл сечі під час прокладкового тесту, ЗМТД дозволяє позбутися цієї хвороби у 44-75% випадків (Bo et al., 1999; Aksac et al., 2003; Zanetti et al., 2007). Додатковими перевагами даного методу професор Morkved вважає можливість самостійного контролю лікування пацієнтками, невисоку економічну складову, а також сприятливий вплив на сексуальну функцію. Найчастіше ЗМТД як спосіб лікування СНС критикують через нібито недостатню тривалість результату. Однак кілька досліджень відзначили довготривалий ефект ЗМТД (Bo and Herbert, 2013; Moore et al., 2013), а десятирічне спостереження Camm та співавт. (2000) демонструє збереження успішного результату ЗМТД у 66% пацієнток. Крім того, 62% пацієнток контрольної групи та тільки 8% хворих із групи ЗМТД вдалися до хірургічного лікування протягом періоду спостереження. Ще одним негативним

Таблиця. Чутливість та специфічність методів діагностики ендометріозу

Ректосигмоїдний ендометріоз		
Методика	Чутливість, %	Специфічність, %
Трансвагінальне УЗД	98	100
МРТ	83	98
Пальцеве вагінальне дослідження	72	54
Ретроцервікальний ендометріоз		
Методика	Чутливість, %	Специфічність, %
Трансвагінальне УЗД	95	98
МРТ	76	68
Пальцеве вагінальне дослідження	68	46

Примітка: УЗД – ультразвукове дослідження; МРТ – магнітно-резонансна томографія.

моментом, на думку критиків ЗМТД як методу лікування, є недостатня мотивація жінок. Тому доповідач рекомендує практикувати лікарям під час бесіди з пацієнтками характеризувати ЗМТД як ефективні нескладні фізичні вправи без побічних ефектів, що займають не більше 5 хв/день.

Суттю ЗМТД є тренування сили м'язів з подальшим свідомим їх напруженням перед та під час збільшення внутрішньочеревного тиску (кашель, сміх тощо). Наприкінці доповіді було ще раз підкреслено доведену ефективність та безпечність методу ЗМТД в лікуванні СНС, а також можливість його застосування в усіх вікових когортах пацієнтів та соціокультурних прошарках.

Marie-Astrid Denis (м. Гент, Бельгія) присвятила свій виступ актуальній медичній проблемі — ніктурії. За визначенням ніктурія — це прокидання вночі один та більше разів з метою сечовипускання, коли кожне сечовипускання виникає після періоду сну та продовжується сном. Оскільки циклічні коливання виділення гормонів та паттерн сну впливають на функцію нирок та ємність СМ, ніктурія розглядається як розлад циркадних ритмів. Частота цього патологічного стану є приблизно однаковою у чоловіків і жінок та зростає з віком.

Причини ніктурії можна розподілити на 3 великі групи:

- загальна поліурія (виділення сечі в кількості >40 мл/кг/добу, зокрема внаслідок цукрового та нецукрового діабету, ниркової недостатності, дефіциту естрогенів, гіперкальціємії, полідіпсії);

- нічна поліурія (внаслідок зниження рівня вазопресину, підвищеної концентрації передсердного натрійуретичного пептиду, серцевої недостатності, синдрому обструктивного апное сну, прийому діуретиків у вечірній час);

- знижена ємність СМ (через фіброз стінки міхура, після операційні зміни, гіперактивність м'яза-детрузора, інтерстиційний цистит тощо).

Згідно з результатами досліджень Middelkoop та співавт. (1996), а також Bliwise та співавт. (2009) ніктурію вважають ключовою причиною порушення сну. Зазвичай перший епізод ніктурії виникає через 2-3 год після засинання, що припадає на повільнохвилову фазу сну (ПХФС). Так само відомо, що порушення ПХФС протягом трьох діб призводить до розладів метаболізму глюкози та пригнічення імунної відповіді. Крім того, переривання ПХФС є незалежним предиктором АГ (Tasali et al., 2008; Fung et al., 2011). Важливим показником, що асоціюється з погіршенням загальної якості сну, є тривалість першого періоду безперервного сну. Чим вона менша, тим нижча буде оцінка за Пітсбурзьким індексом якості сну (Bliwise et al., 2015). Кількість епізодів ніктурії прямо корелює з погіршенням денного функціонування за Епвортською шкалою денної сонливості (Shao et al., 2016). Ніктурія погіршує якість життя, підвищує частоту метаболічних розладів, спричиняє виникнення АГ за типом non-dipper, що характеризується відсутністю зниження чи недостатнім зниженням артеріального тиску у нічний час (Natsume O. et al., 2006). Крім того, ніктурія є фактором ризику виникнення переломів та травм (Temml et al., 2009), а також супроводжується зниженням рівня продуктивності праці (Kobelt et al., 2003; Bliwise et al., 2014).

Лікування ніктурії має певні особливості. Зокрема, антихолінергічні препарати (соліфеназин) не впливають на нічну продукцію сечі та є неефективними у пацієнтів з нічною поліурією (Brubaker et al., 2007). Ця група препаратів має сприятливу дію у випадку ніктурії, асоційованої з невідкладними позивами до сечовипускання (Rackley R. et al., 2006). Як підкреслила доповідачка, ніктурію слід розглядати як стан, що вимагає лікарського втручання. Терапевтичні методи мають бути спрямовані на ліквідацію першопричин захворювання: СРАР-терапія при синдромі нічного апное, корекція цукрознижуючого лікування при декомпенсації ЦД, антибіотики при інфекційних процесах сечовивідної системи, β-адреноблокатори та інгібітори 5-α-редуктази при доброякісній гіперплазії простати, ударнохвилова літотрипсія при сечокам'яній хворобі тощо.

Доповідь **Kevin Rademakers (м. Маастріхт, Нідерланди)** було зосереджено на небезпеках неповного спорожнення СМ. J.C.I. Truzzi та співавт. дослідили здорових дорослих чоловіків і виявили більший залишковий об'єм сечі (ЗОС) у осіб, хворих на бактеріюрію. Робота науковців підтвердила більш високий ризик інфекційних процесів сечовивідних шляхів за умов

зростання ЗОС. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства урології вимірювання ЗОС має бути обов'язковим під час обстеження чоловіків із СНСШ. Що стосується жінок, вимірювання ЗОС рекомендовано пацієнткам із інконтиненцією та іншими розладами сечовипускання. Доцільно також моніторувати ЗОС у пацієнток, які отримують лікування, здатне спровокувати такі розлади, в т. ч. хворих, які пройшли хірургічне лікування СНС. Неповне спорожнення СМ можна лікувати як консервативними (фізіотерапія ділянки тазу, фармакологічні засоби, інтермітуюча самокатетеризація), так і хірургічними (сакральна нейромодуляція, цистопластика, дезобструктивні операції, в т. ч. ТУРП) методами.

Matthias Oelke (м. Ганновер, Німеччина) детально висвітлив питання об'єму тканини простати, що підлягає резекції при хірургічному лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). Нормальна маса простати становить 15-25 г, і з віком цей показник зростає. Анатомічно передміхурову залозу можна розділити на 4 зони: перехідну, центральну, периферійну та передню (фібрмускулярну строму). Розподіл відсотків маси по зонах у чоловіків молодого віку становить 75% для периферійної, 20% — для центральної та 5% — для перехідної. При ДГПЗ відбувається збільшення перехідної зони, тому визначення її об'єму є надзвичайно важливим моментом. Для цього використовується трансректальне УЗД простати, при якому перехідна зона має меншу ехогенність, ніж інші тканини залози, а також часто оточена кальцифікатами по контуру.

Цілями видалення тканини простати є довготривале зменшення об'єму залози, що супроводжується зникненням СНСШ та покращенням якості життя, а також зниженням частоти супутніх ускладнень (затримка сечі, утворення каменів та дивертикулів СМ, інфекції сечовивідних шляхів). Під час оперативного втручання необхідно видалити всю перехідну зону, тобто об'єм резекції приблизно дорівнює об'єму цієї ділянки. Після хірургічної операції вага інших трьох зон становить приблизно 22 г (Greene D.R. et al., 1990; Neerhut et al., 1988). Відповідно до запропонованої доповідачем формули після визначення загального об'єму простати (1 см³=1 г) від цього показника віднімають 22 і отримують приблизну масу тканини, що підлягає резекції. Завершуючи виступ, Mathias Oelke розповів про інноваційну методику UroLift, суть якої полягає у введенні постійного транспростатичного імплантату, що складається з нітінолового «якоря» та шва з PET-матеріалу. Цей мінімально інвазивний метод рекомендовано для лікування симптоматичної ДГПЗ у чоловіків у віці старше 50 років.

Збереження сексуальної функції після ТУРП стало темою доповіді **доктора медичних наук, професора Stefan de Wachter (м. Антверпен, Бельгія)**. Багато чоловіків зберігають сексуальну активність і в похилому віці: згідно з дослідженням Muntener та співавт. (2007) сексуально активними є майже 80% чоловіків у віці 70-79 років та 40% чоловіків у віці 80-91 рік. ТУРП може викликати ЕД та ретроградну еякуляцію. Хоча в деяких наукових дослідженнях не виявлено асоціації ТУРП з порушенням статевої функції пацієнтів, Jaidine та співавт. (2010) зафіксовано зниження еректильної функції у 4-40% прооперованих хворих, а повна втрата ерекції — у 27%. Професор Wachter підкреслив важливість обговорення питань подальшого статевого життя з пацієнтами на преопераційному етапі лікування, а також наголосив на використанні рекомендованих опитувальників для оцінки еректильної функції, наприклад Міжнародного індексу еректильної функції-5 (ІЕФ5). Цей опитувальник включає п'ять питань, за відповідями на які визначається ступінь дисфункції. Існує також розгорнута анкета ІЕФ15, що складається із 15 питань та оцінює не тільки ерекцію, а й інтенсивність сексуального потягу, оргазмічну функцію, рівень задоволення від статевого акту.

Факторами ризику післяопераційного виникнення ЕД є низька оцінка за ІЕФ до хірургічного втручання, похилий вік, наявність ЦД чи серцево-судинних захворювань, а також невеликий розмір простати через більшу ймовірність перфорації капсули залози та пошкодження нервових волокон. Парадоксально, але вираженість СНСШ зворотно корелює з ризиком ЕД (Mishriki et al., 2011). Основними механізмами виникнення ЕД після ТУРП вважаються хімічне та термічне пошкодження нервів, психологічний вплив трансуретральної

хірургії, тривале обмеження сексуальної активності в післяопераційний період (Jaidine et al., 2010).

Ще однією проблемою є порушення еякуляції після ТУРП. В дослідженні Muntener та співавт. (2007) погіршена чи ретроградна еякуляція спостерігалась у 44% прооперованих пацієнтів. Автори також відзначили більш виражене падіння еректильної функції у пацієнтів, які скаржились на симптоми ЕД до операції. На думку доповідача, це підтверджує важливість преопераційного визначення статевих функцій пацієнта. Дослідження Jaidine та співавт. (2010) виявило ретроградну еякуляцію у 70% хворих після ТУРП, однак відзначило покращення у них еректильної функції (середній бал за ІЕФ 20,74 vs 7,18 до операції).

Сьогодні не існує точного підтвердження, чи покращують більш сучасні методи хірургічних втручань (біполярна ТУРП, лазерна енуклеація, лазерна вапоризація) прогноз стосовно еректильної функції пацієнтів, бо в різних авторських дослідженнях представлені різні висновки. Наукова робота Mamoulakis та співавт. (2013) виявила транзиторну ЕД протягом 6 тиж після біполярної ТУРП, що не супроводжувалась змінами оцінки за ІЕФ15. Автори цієї роботи не знайшли зв'язку наслідків операції з віком, об'ємом простати та перфораціями капсули. Vriganti та співавт. (2006) не виявили відмінностей в еректильній функції та частоті виникнення ретроградної еякуляції між групами ТУРП та лазерної енуклеації простати. Sonksen та співавт. (2015) дослідили 80 пацієнтів з ДГПЗ та СНСШ, які підлягали різним методам лікування, і виявили, що т. зв. уретральний ліфтинг простати більш ефективний для збереження еякуляторної функції (p<0,0001), ТУРП більш суттєво знижує кількість балів за Міжнародною системою сумарної оцінки симптомів при захворюваннях простати (p=0,05), а шодо еректильної функції різниці між цими методами немає.

Як вважає професор Wachter, хірургічні втручання на простаті впливають на статеве життя чоловіків, здійснюючи тимчасовий вплив на еректильну функцію та довготривалу дію на еякуляторну функцію. У зв'язку з цим слід оцінювати ці функції у чоловіків до операції, обговорювати з пацієнтами можливі наслідки втручань та обирати їх спосіб залежно від поставлених цілей (збереження ерекції, максимальне зменшення симптомів).

Mikkel Fode (м. Роскілле, Данія) та Frank van der Aa (м. Лебен, Бельгія) представили результати дослідження ROSETTA (Refractory Overactive Bladder: Sacral Neuromodulation versus Botulinum Toxin Assessment), в якому порівнювалась ефективність лікування ідіопатичного гіперактивного СМ шляхом інтрадетрузорного введення ботулотоксину та сакральної нейромодуляції шляхом генератора Interstim. В дослідженні брали участь жінки з мінімум 6 епізодами інконтиненції протягом 3 діб. Через 6 міс було проведено оцінювання кількості епізодів ургентного нетримання сечі та опитування стосовно якості життя. Виявилось, що обидва методи характеризуються високим рівнем відповіді на лікування (83% для ботулотоксину та 84% для сакральної нейромодуляції). Ботулотоксин забезпечував більш виражене зменшення кількості епізодів інконтиненції (-3,9 vs -3,3), частіші випадки повного виликування (20% vs 4%) та частіше зниження інтенсивності симптомів на 75% (46% vs 26%). Однак введення ботулотоксину набагато частіше ускладнювалось інфекціями сечовивідних шляхів (35% vs 11%).

Надалі розглядалися проблеми лікування гіперактивного СМ та ДГПЗ у чоловіків. Дослідження Y. Matsukawa (2016) виявило, що довготривала терапія подібних коморбідних станів β-адреноблокатором (силодозин 8 мг/добу) у поєднанні з антимускариновим засобом (пропіверин 20 мг/добу) слід вважати ефективнішою за монотерапію α-адреноблокатором.

Високоєфективним методом лікування СНСШ також є уретральний ліфтинг простати (UroLift), який сприяє тривалому поліпшенню клінічного стану пацієнтів на тлі транзиторних побічних ефектів незначної сили та збереження сексуальної функції. В дослідженні C. Gratzke (2016) уретральний ліфтинг простати виявився дієвим методом лікування СНСШ, пов'язаних з ДГПЗ, що супроводжувався вищою частотою збереження еректильної та еякуляторної функції та, крім цього, характеризувався більш сприятливим профілем безпеки.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



А.М. Романенко, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, д.м.н., професор,
А.О. Чекалова, ДУ «Інститут урології НАМН України»,
П. Харконен, професор, лабораторія медицини та біології пухлин Лундського університету, м. Мальмо, Швеція

Хронічний атиповий проліферативний простатит, що розвивається під впливом довгострокової дії малих доз іонізуючого опромінення після аварії на ЧАЕС



А.М. Романенко

Протягом останніх років медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції стали темою багатьох досліджень. Сьогодні вже немає сумнівів щодо значного канцерогенного впливу низьких (або малих) доз іонізуючого опромінення, що демонструють такий самий, а іноді навіть вищий, канцерогенний потенціал, як і високі дози.

На відміну від широко відомих світових ядерних катастроф, основною причиною радіоактивності після аварії на ЧАЕС стали довговічні радіонукліди, серед яких в Україні преvalюють цезій-137 (^{137}Cs) і (в меншій мірі) цезій-134 (^{134}Cs). Після вибуху ядерного реактора ці радіонукліди потрапили до навколишнього середовища, накопичувалися у ґрунті, воді та продуктах харчування, з якими вони і дотепер проникають в організм людини. Радіоактивний цезій, як відомо, практично повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті та зумовлює 90% інкорпорованої радіоактивності, його елімінація здійснюється через нирки та сечовидільний тракт.

Логічно передбачити, що передміхурова залоза чоловіків, які страждають на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) та мешкають у забруднених радіонуклідами регіонах країни, є мішенню подвійної дії для іонізуючого опромінення: з одного боку, як частина всього організму, з іншого — як орган, близько розташований до сечового міхура, у залишковій сечі якого концентруються радіонукліди ^{137}Cs . Дуже важливо та доцільно вивчити молекулярні механізми впливу малих довгостроково діючих доз іонізуючого опромінення на тканину передміхурової залози та виявити гени-мішені, які перші підпадають під їхню дію, альтерація яких може призводити до подальшої трансформації епітеліальних клітин із формуванням передракових станів та раку передміхурової залози.

Метою дослідження стало вивчення наявності оксидативного стресу, пошкоджень ДНК та інших молекулярних альтерацій внаслідок довгострокової дії малих доз іонізуючого опромінення в передміхуровій залозі хворих з доброякісною гіперплазією органу, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях України понад 20 років.

Матеріали і методи

Операційний матеріал був отриманий від 120 хворих на ДГПЗ віком від 51 до 88 років (середній вік $64 \pm 1,08$), які були прооперовані в ДУ «Інститут урології НАМН України» протягом 2007-2010 рр. (операційне втручання — відкрита трансвезикальна

простатектомія). До 1-ї (контрольної) групи увійшли 30 хворих, які впродовж останніх 20-25 років мешкали на так званих чистих (не забруднених радіонуклідами) територіях України. До 2-ї групи — 90 хворих, які протягом останніх 20-25 років проживали на забруднених радіонуклідами (після аварії на ЧАЕС у 1986 р.) територіях України, де рівень територіального забруднення ^{137}Cs коливається від 5 до 30 Кі/км². У Києві, який також належить до забруднених радіонуклідами територій, рівень забруднення ^{137}Cs варіює від 0,5 до 5 Кі/км². Серед мешканців найбільш забруднених територій величина очікуваної (ретроспективно прогнозованої) дози, накопичуваної протягом усього життя, становила 80-400 мЗв (відповідно до дозиметричної паспортизації 2008 р.).

З метою діагностики патологічного процесу гістологічні зрізи завтовшки 4-6 мкм забарвлювалися гематоксиліном, еозином та пікрофуксином за Ван-Гізоном. Також проводились імуногістохімічні дослідження експресії протеїнів генів — регуляторів клітинного циклу, апоптозу p53, p63, p27Kip1, p16INK4a, Bcl-2 та маркера проліферації Ki-67.

На особливу увагу заслуговує імуногістохімічне дослідження експресії протеїну $\gamma\text{-H2AX}$ — чутливого маркера дволанцюгових розривів ДНК. Відомо, що під впливом навіть малих доз іонізуючого опромінення, реактивних кисневих радикалів (ROS) руйнується ДНК із формуванням розривів її комплексарних ланцюгів (double-strand break — DSB), що супроводжується фосфорилізацією гістоно H2AX, який перетворюється в $\gamma\text{-H2AX}$. Саме він і є найбільш раннім та чутливим маркером пошкодження ДНК, а також відіграє важливу роль у її репарації.

Іншим важливим маркером оксидативного стресу, який також спричиняє пошкодження ДНК, особливо за умов запалення, γ -опромінення та деяких хімічних канцерогенів, що супроводжується біосинтезом оксиду азоту (NO), є індукцйбельна NO-синтаза (iNOS) — фермент, який каталізує реакції синтезу пероксинітриду, здатного індукувати дволанцюгові розриви ДНК та мутагенез.

Імуногістохімічні дослідження експресії протеїнів p53, p63, Ki-67,

p27Kip1, p16INK4a, Bcl-2, $\gamma\text{-H2AX}$ та iNOS проводились із застосуванням стандартного авідин-біотинного пероксидазного комплексу (ABC) на базі Лабораторії медицини та біології пухлин Лундського університету м. Мальмо (Швеція).

Результати і обговорення

Порівняльне гістологічне та імуногістохімічне дослідження передміхурової залози у хворих на ДГПЗ 1-ї та 2-ї груп виявило достовірно вищу розповсюдженість хронічного, але дуже специфічного простатиту у хворих, які мешкали в забруднених радіонуклідами регіонах країни ($p < 0,001$), що залишався, як правило, асимптоматичним і виявлявся лише при гістологічному дослідженні. Так, у 2-ї групі на фоні ДГПЗ при всіх її гістологічних формах строма в переважній більшості хворих (75%) була деформована через значні склеротичні зміни та набувала фуксинофільного вигляду при фарбуванні за Ван-Гізоном; колагенові волокна немов замурували гладком'язові елементи, які у свою чергу подекуди зникали і заміщувалися фуксинофільною сполучною тканиною, серед якої виявлялися групи атрофічних ацинусів. Особливої деформації в стромі зазнавали артеріальні судини, які характеризувалися значним потовщенням стінок та звуженням просвіту. Часто траплялися новоутворені дилатовані судини, заповнені еритроцитами, із великим, часто неправильної форми просвітом, а також ділянки крововиливів різних розмірів — від мікро- до великих.

Ознаки хронічного помірного вогнищового запалення спостерігалися у 58 (64%) із 90 хворих 2-ї групи порівняно із 16 (53%) з 30 хворих на ДГПЗ 1-ї групи. Запальні лімфоцитарні інфільтрати виявлялися переважно периваскулярно у стромі передміхурової залози. Сполучна тканина характеризувалася високою ядерною експресією протеїну $\gamma\text{-H2AX}$ у лейоміоцитах, фібробластах, лімфоцитах та ендотеліальних клітинах.

Але найголовнішою відмінністю були диспластичні зміни у вигляді численних вогнищ проліферативної запальної атрофії (ПЗА), виявлені у 36 (43,34%) з 90 хворих, у яких ДГПЗ поєднувалася із хронічним простатитом.

Їхня кількість достовірно перевищувала чисельність вогнищ ПЗА у хворих 1-ї групи (26%). ПЗА спостерігалася у вигляді поодиноких, але частіше множинних вогнищ дрібних або значних за розміром ацинарних структур, нерідко сплющеної форми із щільноподібним просвітом, іноді відокремлених склерозованою стромою з лімфоїдною інфільтрацією від оточуючої гіперплазованої тканини. Епітеліоцити в них мали еозинофілну звужену цитоплазму, мономорфні, округлі, рівномірно забарвлені, але найчастіше гіперхромні ядра, у яких зрідка виявлялися ядерця. Серед них також траплялися залози із зовсім атрофічним, подібним до ендотеліальних клітин, епітелієм. Оточуюча залози строма була представлена переважно фіброзними тяжами із склерозованими з потовщеними стінками та звуженим просвітом кровоносними судинами.

Важливим у прогностичному значенні була наявність у хворих 2-ї групи (у 24,45 з 43,34%) великої кількості множинних вогнищ ПЗА з виразною атипією проліферативних клітин, що демонстрували значно збільшені в розмірі, поліморфні, гіперхромні ядра із двома та іноді більше поліморфними ядерцями. Треба зазначити, що у хворих на ДГПЗ 1-ї групи вогнища ПЗА з клітинною атипією були знайдені лише в 6% випадках.

Окрім ПЗА, у 41 (45,56%) із 90 хворих 2-ї групи достовірно частіше, ніж у контрольній групі, на фоні ДГПЗ траплялися вогнища базальноклітинної гіперплазії (БКГ) у вигляді внутрішньоацинарної проліферації базальних клітин веретеноподібної форми із сплющеним ядром та бідною слабееозинофільною цитоплазмою. Вогнища БКГ були множинними, без чітких меж з оточуючою гіперплазованою тканиною. У деяких маленьких залозах проліферативні базальні клітини облітерували їхній просвіт. На особливу увагу заслуговували 15 (16,67%) випадків БКГ у 90 хворих, які характеризувалися різною за вираженістю (від слабкої до значної) ядерною атипією. При цьому ядра базальних клітин, особливо в компартментах, прилеглих до базальної мембрани ацинусів, були поліморфними, гіперхромними і часто втрачали типову рядність.

Дуже важливо підкреслити, що у хворих на ДГПЗ, які мешкали в забруднених регіонах України та в м. Києві, вогнища ПЗА та БКГ, особливо з клітинною атипією, що найчастіше розвивалися на фоні

Инфекции мочевыводящих путей у пожилых мужчин

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у мужчин, не имеющих постоянного катетера, не характерны для лиц моложе 60 лет, в то же время частота этой патологии у представителей сильного пола старше 60 лет значительно возрастает. Распространенность ИМП у мужчин младше 55 лет колеблется от 0,9 до 2,4 случая на 1000 человек, у лиц старше 85 лет она составляет уже 7,7 случая на 1000 человек. Тяжелое течение заболевания часто является причиной госпитализации, необходимость которой возрастает с увеличением возраста пациента.

ИМП — наиболее распространенная причина бактериемии у пожилых мужчин; в то же время эта патология редко приводит к летальному исходу. Рецидивы ИМП более характерны для мужчин пожилого и старческого возраста, чем для молодых людей. Отдаленные последствия (в том числе нарушение функции почек) при условии отсутствия обструкции мочевыводящих путей (МП) развиваются достаточно редко. Распространенность ИМП у пожилых мужчин примерно вдвое меньше аналогичного показателя у женщин, однако уровень инфицирования лиц сильного пола старше 80 лет приближается к таковому у представительниц слабого пола этого же возраста.

Бессимптомная бактериурия не характерна для молодых лиц, в то время как у >10% мужчин старше 80 лет, проживающих не в домах престарелых, и 15-40% мужчин, пребывающих в лечебных учреждениях, предназначенных для оказания долгосрочного ухода, выявляют бессимптомную бактериурию. Пациенты с данным состоянием более подвержены развитию клинически выраженной ИМП по сравнению с мужчинами, не имеющими указанного нарушения; вероятно, развитию этих состояний способствуют одинаковые биологические факторы. Антибактериальная терапия (АБТ) при бессимптомной бактериурии не рекомендуется, поскольку она может стать причиной резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

С возрастом у мужчин могут возникать структурные и функциональные аномалии МП, ухудшающие нормальное мочеиспускание. Наиболее распространенной из них является доброкачественная гиперплазия предстательной железы, в ряде случаев ассоциирующаяся с затрудненным мочеиспусканием вследствие обструкции и турбулентного тока мочи. Острый бактериальный простатит (ОБП) — тяжелая системная инфекция, потенциально опасная для жизни. Хронический бактериальный простатит (ХБП) может манифестировать рецидивирующими ИМП, вызываемыми, как правило, одним и тем же штаммом микроорганизмов. Бактерии, локализуемые в предстательной железе, плохо поддаются эрадикации в связи с затрудненной диффузией антибактериальных препаратов в указанный орган или наличием в нем конкрементов.

Лица пожилого возраста часто имеют сопутствующую соматическую патологию (сахарный диабет), предрасполагающую

к инфекционным заболеваниям. Наличие урологической патологии (недержание мочи или задержка мочеиспускания) создает условия для появления бактериурии вследствие увеличения частоты проведения медицинских вмешательств, например катетеризации. В то же время результаты проспективных исследований не подтвердили наличие взаимосвязи между объемом резидуальной мочи и развитием бактериурии / симптомной ИМП у мужчин. Наиболее точными предикторами бессимптомной бактериурии являются функциональная несостоятельность (включая недержание мочи), иммобилизация, деменция.

Грамотрицательные микроорганизмы выделяются у 60-80% пожилых пациентов, страдающих ИМП и проживающих в привычной социальной среде. Наиболее распространенным возбудителем является *Escherichia coli*; другие представители рода *Enterobacteriaceae*, такие как *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*, выделяются значительно реже. Штаммы *Enterococcus* являются наиболее распространенными грамположительными патогенами. Инфицированность специфическими штаммами *E. coli*, а также степень их вирулентности оказывают значимое влияние на клиническую картину заболевания. Микроорганизмы, выделенные у мужчин, страдающих пиелонефритом/ИМП, течение которых сопровождается

кишечника. У мужчин с бактериурией, не имеющих постоянного мочевого катетера и проживающих в домах престарелых, наиболее часто выделяемым патогеном является *E. coli*; однако в последнее время в этой популяции больных все чаще обнаруживают такие микроорганизмы, как *P. mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также мультирезистентных возбудителей. В исследовании, проведенном в Испании, в образцах мочи мужчин чаще, чем у женщин, обнаруживали бактерии, синтезирующие β-лактамазы расширенного спектра действия; пожилой возраст и пребывание в домах престарелых признаны факторами риска инфицирования такими штаммами.

Диагностика

У пациентов, проживающих не в домах престарелых, цистит проявляется характерными симптомами раздражения нижних отделов МП, включая дизурию, недержание мочи, императивные позывы к мочеиспусканию, никтанию, специфический дискомфорт и иногда макрогематурию. Типичное течение пиелонефрита ассоциируется с лихорадкой, положительным симптомом Пастернацкого, различными проявлениями поражения нижних отделов МП

(например, ирритативными симптомами). Результаты проспективного исследования показали транзитное повышение сывороточного простатспецифического антигена и/или объема предстательной железы у >90% мужчин (средний возраст 63 года), у которых ИМП протекала на фоне фебрильной температуры, несмотря на то что в секрете предстательной железы патогенные микроорганизмы не обнаруживались. ОБП, как правило, манифестирует лихорадкой и симптомами поражения нижних МП, иногда — обструктивной уропатией. ХБП может начинаться под маской острого или рецидивирующего цистита (если бактерии, персистирующие в предстательной железе, снова попадают в уретру и мочевой пузырь). Несмотря на то что проявления этих заболеваний у лиц, не имеющих постоянных катетеров и проживающих в домах престарелых, аналогичны симптомам, возникающим у представителей общей популяции, клиническое обследование лиц, проживающих в лечебных учреждениях, затруднено из-за нарушения функционального статуса, ухудшения коммуникативных способностей, высокой распространенности сопутствующей хронической урологической патологии (дисфункции предстательной железы, недержания мочи), ассоциированной с хроническими неврологическими заболеваниями.

Бактериологический анализ мочи является основополагающим исследованием при обследовании пациентов

ИМП у пожилых мужчин. Ключевые положения
- Распространенность бактериурии и ИМП у пожилых мужчин значительно выше, чем у молодых лиц - Большинство пожилых мужчин с ИМП имеют сопутствующую урологическую патологию - Для эффективного лечения инфекции необходимо определение ее локализации (почки, мочевой пузырь, предстательная железа) - Эффективное лечение симптоматической ИМП заключается в подборе АБТ по результатам бактериологического анализа мочи (урокультуры) - ХБП требует длительной АБТ (30 дней) - Мужчины с рецидивирующими ИМП, не имеющие сопутствующей урологической патологии, могут нуждаться в длительной супрессивной АБТ

фебрильной температурой, являются наиболее вирулентными, затем следуют штаммы, обнаруженные у пациентов с циститом; наименьшей вирулентностью, как правило, обладают возбудители, колонизирующие нижние отделы

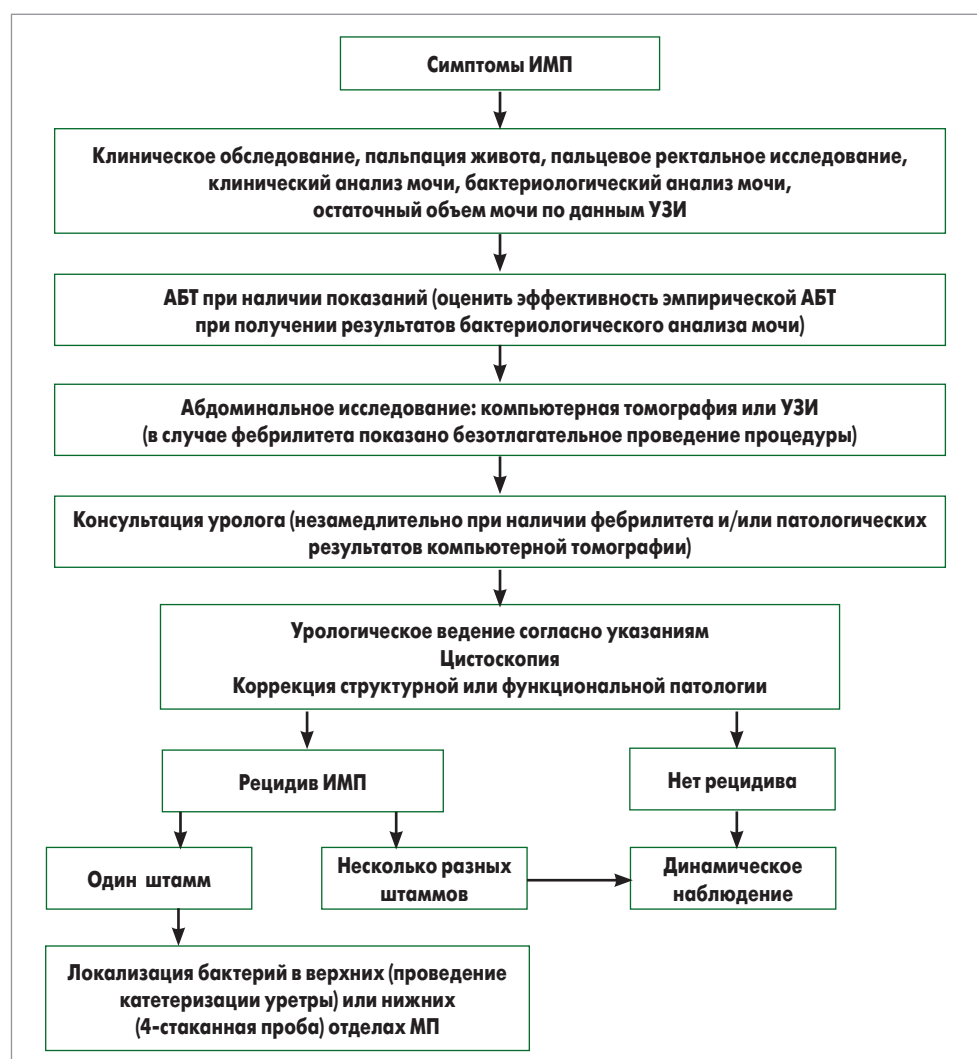


Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения ИМП у пожилых мужчин

с подозрением на ИМП. С целью ограничения неоправданного лечения бессимптомной бактериурии образцы мочи следует получать только у мужчин, предъявляющих жалобы или имеющих симптомы, возникновение которых потенциально связано с ИМП. Забор мочи выполняют перед проведением АБТ. Наиболее информативным считается образец средней порции мочи, полученный после отведения крайней плоти назад и протирания головки полового члена влажной марлевой салфеткой. Пациентам с наружным катетером следует предварительно очистить крайнюю плоть, а для получения образца мочи – воспользоваться чистым наружным катетером. Образцы мочи у пациентов, подвергающихся периодической катетеризации мочевого пузыря, получают непосредственно из мочевого пузыря.

Бактериурия указывает на ИМП. Пиурия является неспецифическим признаком заболевания; она часто обнаруживается у пожилых пациентов с/без бактериурии и может не диагностироваться при симптоматических ИМП, является показанием для проведения АБТ. Отсутствие пиурии имеет отрицательное прогностическое значение, позволяя с вероятностью >95% исключить ИМП.

Количественный анализ уринокультуры позволяет определить число бактерий в одном миллилитре мочи (не менее 10⁵ колониеобразующих единиц, КОЕ/мл) и микробиологически подтвердить диагноз ИМП. Выделение в средней порции мочи одного возбудителя в титре >10³ КОЕ/мл или обнаружение более двух микроорганизмов в титре >10⁵ КОЕ/мл может быть проявлением симптоматической ИМП, поэтому

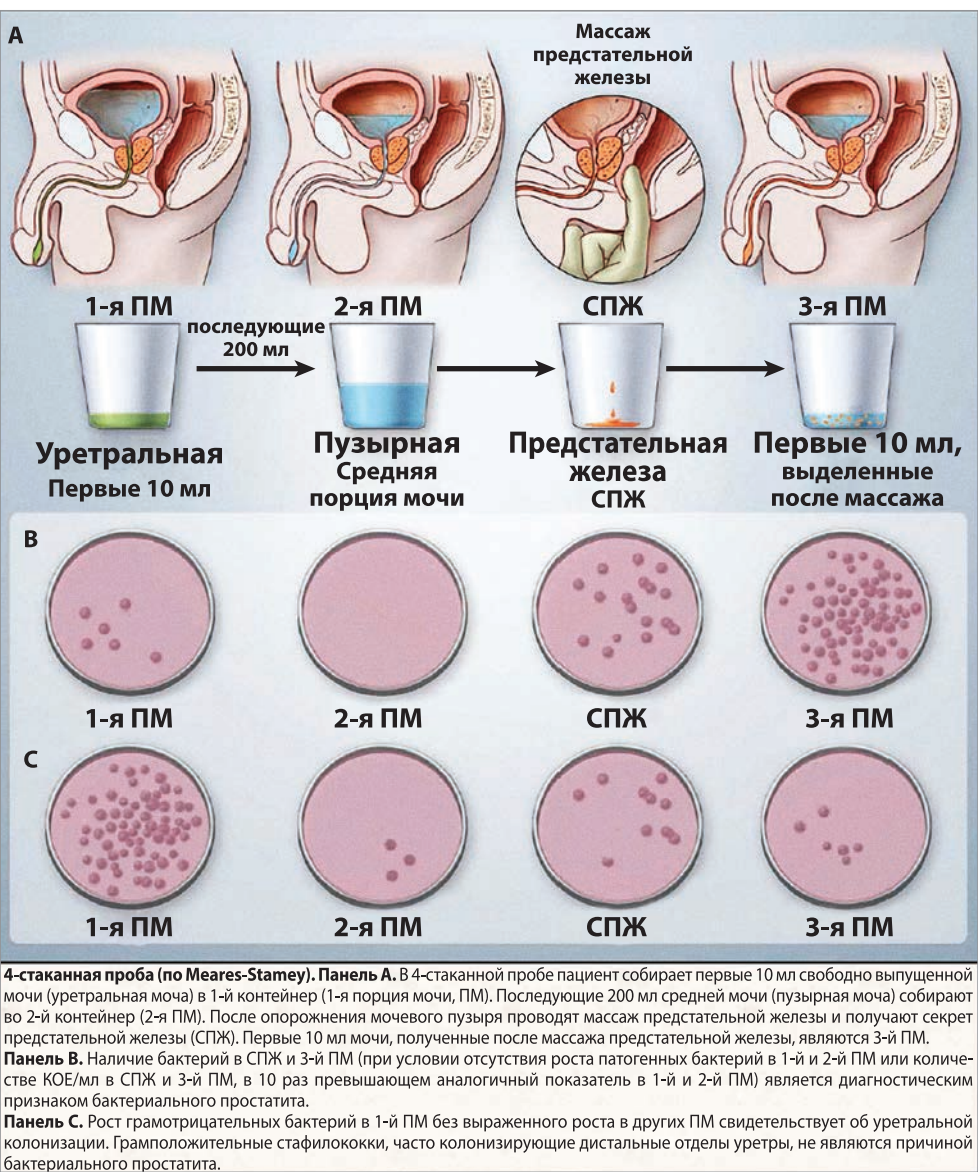


Рис. 2. Методика проведения 4-стаканной пробы по Meares-Stamey

подобные результаты следует трактовать, учитывая клиническую картину заболевания. Детекция патогенов в образцах мочи, полученных при катетеризации мочевого пузыря, в титре ≥100 КОЕ/мл является диагностическим критерием

бактериурии; у пациентов с наружным катетером обнаружение бактерий в количестве 10⁵ КОЕ/мл считается допустимым. Детекция одного и того же микроорганизма в образцах крови и мочи является подтверждением диагноза уросепсиса.

Принимая во внимание высокую распространенность урологической патологии среди мужчин, страдающих ИМП, всем пациентам с первичным эпизодом ИМП рекомендовано тщательное обследование верхних и нижних отделов МП (рис. 1). Резидуальный объем мочи следует оценивать при помощи неинвазивного ультразвукового исследования (УЗИ). Несмотря на то что остаточный объем мочи ≥100 мл в большинстве случаев считается патологическим, его значимость необходимо трактовать, основываясь на клиническом контексте (тяжесть и частота ИМП). У пациентов с лихорадкой следует безотлагательно обследовать верхние отделы МП при помощи контрастной компьютерной томографии или УЗИ для исключения обструкции МП или другой патологии, требующей оказания неотложной помощи. Компьютерная томография с контрастным усилением является наиболее чувствительным методом исследования, но в ряде случаев УЗИ более доступно и может использоваться для идентификации клинически значимой обструкции. В исследовании, проведенном в Швеции, у 15 из 85 мужчин с фебрилитетом на фоне ИМП были выявлены ранее недиагностированные поражения МП, требовавшие хирургического вмешательства: гипертрофия предстательной железы с обструкцией, стриктуры уретры, конкременты в мочевом пузыре / почках, рак мочевого пузыря.

Выделение одного и того же штамма при рецидиве ИМП свидетельствует о персистенции бактерий в МП, спровоцировать которую может патология верхних отделов МП (конкременты в почках). Для подтверждения данного факта необходимо получение образца мочи посредством катетеризации мочевого пузыря и выделение уринокультуры. Бактериальная персистенция может быть обусловлена нарушениями со стороны нижних отделов МП – мочевого пузыря (конкремент) или предстательной железы.

Диагноз ХБП подтверждается посредством культурального исследования секрета предстательной железы (СПЖ) с использованием классической 4-стаканной пробы по Meares-Stamey.

Двухстаканная проба (с образцами мочи, полученными до и после массажа предстательной железы) может использоваться для скрининга ИМП и имеет высокую (>95%) корреляцию с результатами 4-стаканного теста. Обнаружение уропатогенов в образцах мочи, содержащих СПЖ, в титре, в 10 раз превышающем аналогичные значения в образцах мочи, полученных до массажа органа, является диагностическим критерием ХБП. Если первоначальное обследование, направленное на обнаружение очага инфекции в предстательной железе, продемонстрировало отрицательные результаты, повторную оценку следует проводить при появлении более значимой клинической симптоматики,

Продолжение на стр. 16.

Таблица. Антибактериальная терапия ИМП и простатита у мужчин			
Антибиотик	Доза при нормальной функции почек	Клиническое применение	Побочные действия, противопоказания
Пероральные препараты			
Ципрофлоксацин	500 мг 2 р/сут	Терапия первой линии при цистите, пиелонефрите, остром / хроническом простатите	Гиперчувствительность, тендопатия, разрыв сухожилий
Левифлоксацин	500 или 750 мг/сут		
Триметоприм/сульфаметоксазол	160 мг триметоприма и 800 мг сульфаметоксазола 2 р/сут	Терапия первой линии при цистите, второй – при хроническом простатите	Гиперчувствительность, побочные реакции со стороны печени
Триметоприм	100 мг 2 р/сут	Терапия первой линии при цистите	Поражение легких и печени
Нитрофурантоин	100 мг 2 р/сут		
Фосфомицин	3 г однократно	Цистит	Гиперчувствительность к бета-лактамам
Амоксициллин	500 мг 3 р/сут		
Амоксициллин/клавулат	500 мг 3 р/сут или 875 мг 2 р/сут		
Цефалексин	500 мг 4 р/сут		
Цефиксим	400 мг 1 р/сут	В случае выделения резистентных возбудителей цистита, пиелонефрита	Гиперчувствительность к бета-лактамам
Цефподоксима проксетил	100-200 г 2 р/сут	Цистит, пиелонефрит	
Парентеральные средства			
Цефтриаксон	1-2 г каждые 24 ч	Терапия первой линии при пиелонефрите, используется с гентамицином при остром простатите	Гиперчувствительность к бета-лактамам
Ципрофлоксацин	400 мг каждые 12 ч	Терапия первой линии при цистите, пиелонефрите, остром / хроническом простатите	Гиперчувствительность, тендопатия, разрыв сухожилий
Левифлоксацин	500-750 мг каждые 24 ч		
Гентамицин или тобрамицин	5-7 мг/кг каждые 24 ч	Терапия первой линии при пиелонефрите, использовать с бета-лактамом при остром простатите	Вестибулокохлеарные побочные действия, почечная недостаточность
Пиперациллин/тазобактам	3,375 г каждые 8 ч	При выделении резистентных возбудителей цистита, пиелонефрита, острого простатита	Гиперчувствительность к бета-лактамам
Цефтазидим	1 г каждые 8 ч		
Цефтазидим/авибактам	2,5 г каждые 8 ч		
Цефтолозан/тазобактам	1,5 г каждые 8 ч		
Меропенем	500 мг каждые 6 ч или 1 г каждые 8 ч	При выделении резистентных возбудителей цистита, пиелонефрита	Гиперчувствительность к карбапенемам, анафилактические реакции на бета-лактамы
Дорипенем	500 мг каждые 6 ч		
Эртапенем	1 г 1 р/сут		

Инфекции мочевыводящих путей у пожилых мужчин

Продолжение. Начало на стр. 14.

так как в некоторых случаях источник инфекции действительно может локализоваться в предстательной железе; вероятность получения ложноотрицательных результатов точно не известна. Рецидив ИМП, обусловленный ХБП, может быть вызван новым микроорганизмом, что свидетельствует о реинфекции.

Лечение

АБТ следует назначать, основываясь на клинической картине заболевания, видовой принадлежности уropатогена и его чувствительности, учитывая при этом возможные побочные действия препаратов и функцию почек. Необходимо использовать препараты с высоким уровнем экскреции с мочой (табл.). При лечении цистита препаратами первой линии являются нитрофурантоин, триметоприм/сульфаметоксазол, ципрофлоксацин и левофлоксацин (стандартная длительность терапии – 7 дней). Нитрофурантоин эффективен в лечении цистита, но он плохо проникает в ткани, поэтому не используется в терапии пиелонефрита и бактериального простатита. Для инициального лечения острого пиелонефрита, как

правило, применяют ципрофлоксацин или левофлоксацин, цефтриаксон или гентамицин; курс лечения составляет 7-14 дней. Если выделенные микроорганизмы оказались резистентными к эмпирической АБТ, следует назначить альтернативный высокоэффективный антибиотик, независимо от достигнутого клинического ответа (в начале лечения можно наблюдать некоторое клиническое улучшение, несмотря на устойчивость бактерий к противомикробным препаратам, что связано с очень высокой концентрацией антибиотика в моче, но после окончания АБТ весьма вероятно возникновение рецидива ИМП). Последующее бактериологическое исследование мочи не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда симптомы сохраняются или рецидивируют после окончания терапии.

Рандомизированные исследования, в которых принимали участие представители обоих полов, подтвердили эффективность многих антибактериальных препаратов в лечении осложненных ИМП и пиелонефрита (табл.). Поскольку гендерный анализ эффективности лечения не проводился, сравнительная результативность терапии мужчин по сравнению с женщинами остается неизвестной.

ОБП следует начинать лечить эмпирически с использованием парентеральных антибиотиков широкого спектра действия: пенициллины широкого спектра действия, цефтриаксон с/без аминогликозидов, фторхинолоны. Несоответствующая терапия может привести к быстрому прогрессированию заболевания и даже летальному исходу. Примерно у четверти пациентов с ОБП диагностируют бактериемию, у 5-10% больных – абсцесс предстательной железы. Проведение рутинного УЗИ для обнаружения вероятного абсцесса предстательной железы у пациентов, быстро отвечающих на АБТ, не рекомендуется. АБТ должна подбираться с учетом спектра выделенных микроорганизмов и продолжаться не менее 4 недель (включая курс парентерального введения и перорального приема препарата). ХБП развивается после перенесенного острого простатита приблизительно у 5% мужчин.

Для лечения ХБП, как правило, используется 30-дневный курс терапии фторхинолонами или триметопримом/сульфаметоксазолом. Фторхинолоны являются препаратами первой линии терапии, наиболее эффективны левофлоксацин и ципрофлоксацин. В исследовании, сравнивавшем различные режимы приема левофлоксацина (750 мг на протяжении 2 недель, 750 мг в течение 3 недель, 500 мг курсом 4 недели) у мужчин с хроническим простатитом (средняя длительность заболевания – 8 лет), сразу после завершения АБТ зафиксирована сопоставимая клиническая эффективность каждого использованного режима (63-69% пациентов ответили на лечение), но через 6 месяцев данный показатель был значительно выше в группе применения максимально длительного курса АБТ (45; 28 и 28% при продолжительности терапии 4; 3 и 2 недели соответственно).

Выбор пероральной АБТ для пациентов, которые не могут получать стандартную терапию по причине развития побочных эффектов или антимикробной резистентности, является сложной задачей, поскольку большинство антибиотиков не создают эффективную концентрацию в предстательной железе. Макролиды, фосфомицин, миноциклин и другие тетрациклины могут проникать в предстательную железу и воздействовать на чувствительные к ним микроорганизмы. Если бактериальный рецидив развивается через 30 дней после завершения АБТ, для уменьшения выраженности патологической симптоматики показано повторное лечение, но увеличение длительности АБТ не рекомендуется.

У пациентов с обструктивной уropатией может рассматриваться целесообразность проведения трансуретральной резекции предстательной железы для улучшения оттока мочи и удаления вероятно инфицированной ткани железы,

но исходы этого оперативного вмешательства еще не получили однозначной клинической оценки. Больным могут назначаться длительная супрессивная терапия или антимикробные препараты, прием которых пациент может начать самостоятельно при появлении симптомов заболевания. В случаях доказанной антимикробной резистентности к фторхинолонам или триметоприму/сульфаметоксазолу нитрофурантоин (несмотря на то что он не проникает в предстательную железу), миноциклин или другие тетрациклины могут эффективно контролировать симптомы цистита и предупреждать развитие бактериального рецидива.

Выводы и рекомендации

ХБП, вызванный штаммами *E. coli*, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра, манифестирует как острый эпизод ИМП с фебрильной температурой. Рекомендуется визуализация верхних отделов МП, консультация уролога для выделения уринокультуры и определения очага инфекции. При обнаружении каких-либо патологических отклонений со стороны верхних отделов МП следует рассмотреть целесообразность их коррекции. При подтверждении локализации инфекционного очага в предстательной железе и выделении микроорганизмов, чувствительных к фторхинолонам или триметоприму/сульфаметоксазолу, показан 30-дневный курс терапии этими препаратами. Если же выделенные возбудители нечувствительны к указанным антибиотикам, следует использовать альтернативные противомикробные средства, проникающие в предстательную железу.

В случаях, когда первоначальная терапия оказалась неэффективной или имел место рецидив заболевания, необходимо рассмотреть целесообразность проведения тщательного динамического наблюдения, назначения интермиттирующей самоиницируемой терапии или супрессивного лечения. Учитывая тяжесть рецидива и небольшое количество потенциально эффективных антимикробных препаратов, пациентам рекомендуется длительная супрессивная терапия, при этом необходимо корректировать дозу и частоту приема антибиотика до достижения такого уровня, который позволил бы эффективно предупреждать рецидив симптомов ИМП. Больных следует предупреждать о возможности возникновения нежелательных реакций при проведении длительной АБТ.

Статья печатается в сокращении

Schaeffer A., Nicolle L. Urinary Tract Infections in Older Men. *N Engl J Med* 2016; 374: 562-571.

Перевела с англ. Лада Матвеева

3y

✓ Біодоступність 99%*
✓ 1 раз на добу*
✓ Німецька якість*

Левостад® 500 мг
Діюча речовина: левофлоксацин
5 таблеток, вкритих плівковою оболонкою
STADA

ПЕРШИЙ
і єдиний з Німеччини

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності фахівців у галузі охорони здоров'я. Реєстраційне посвідчення № UA/11890/01/02 видане МОЗ України від 17.11.2014 р.
Перед застосуванням уважно прочитайте інструкцію та проконсультуйтеся з лікарем. Препарат має протипоказання. Дотримуйтеся рекомендованих доз. Зберігати у місці недоступному для дітей.
Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2, оф. 52

* – Інструкція для медичного застосування препарату Левостад®
** – Станом на 01.09.2015 за даними державного реєстру лікарських засобів

Фітоцистол і Фітонефрол — ефективна та безпечна терапія інфекцій сечової системи

Інфекції сечової системи (ІСС) є однією із численних груп захворювань у структурі клініки внутрішніх хвороб, посідають друге-третє місце серед інфекційних захворювань і потребують значних фінансових витрат. Найбільш розповсюджені ІСС серед жінок, що зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями сечовивідних шляхів. У 70% жінок премопаузального віку принаймні раз у житті мав місце епізод ІСС; у 25% із них упродовж наступних півроку відбувається рецидив захворювання. Для розмежування ІСС використовується топічний класифікаційний підхід: інфекція нирок – пієлонефрит; інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) – цистит, уретрит, уретральний синдром.

За даними 2012 р., захворюваність на інфекцію нирок в Україні становила 1666,5 на 100 тис. населення, серед дорослих старше 18 років – 1808,3 випадку, частка працездатного населення становила 1448,1 випадку. Поширеність ІСС щороку збільшується переважно за рахунок хронічного пієлонефриту, оскільки на його частку в структурі вказаної групи хвороб припадає більше 90% випадків. Це самостійне захворювання, але може виступати і як ускладнення цілої низки хвороб. Так, у 2006 р. питома вага хронічного пієлонефриту в структурі причин розвитку хронічної хвороби нирок І стадії становила 40,7%.

Гострий цистит – одне з найпоширеніших захворювань жінок репродуктивного віку, зумовлене анатомічними особливостями сечостатевої системи, сексуальною активністю, використанням сперміцидів. Статистичні дані свідчать, що в кожній другій жінки хоча б раз у житті розвивалося це захворювання. У 2008 р. в Україні було зареєстровано 233,9 тис. випадків циститу (506,3 на 100 тис. населення).

Серед збудників неускладнених гострих ІСС домінує *Escherichia coli*, яка ідентифікується в 70-95% хворих. *Staphylococcus saprophyticus* виявляють у 5-10% пацієнтів. Такі ентеробактерії, як *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.* та інші, є причиною незначної кількості ІСС. Часто спостерігаються асоціації декількох мікроорганізмів: тільки 20% жінок мають ізольовану бактеріальну інфекцію, 80% з них інфіковані вірусами, хламідіями та/або молекутами.

Лікування ІСС лікарськими рослинами застосовується вже протягом багатьох століть. Рослинні препарати ефективні та безпечні, полегшують перебіг ІСС шляхом пригнічення бактеріальних чинників, зменшуючи подразнення тканин сечовивідних шляхів, запобігають рецидивам захворювання.

Основним методом лікування ІСС відповідно до чинних наказів МОЗ України є застосування антибактеріальних препаратів. Проте варто зазначити, що в Україні резистентність *E. coli* та *S. faecalis* до триметоприму/сульфаметоксазолу становить відповідно 36 та 84%, резистентність *E. coli* до нітрофурантоїну – 22%, до пеніцилінів – 34%, аміноглікозидів – 28%. Усе частіше визнається, що використання лише антибіотиків може спричинити рецидивні прояви ІСС, а зростання залежності при застосуванні антибактеріальної терапії винятково синтетичними засобами може в подальшому послаблювати імунну систему.

Серед загальних рекомендацій, наведених у протоколі лікування гострої ІСС, зокрема передбачено вживання лікарських трав сечогінної дії.

Рослинний збір вітчизняного виробництва ПрАТ Ліктрави Фітоцистол виявляє протимікробну дію відносно стафілокока, кишкової палички, синьогнійної палички, протея та деяких інших мікроорганізмів, які найчастіше є причиною захворювань сечовидільної системи. Препарат має також протизапальну та діуретичну активність, що зумовлює доцільність застосування даного збору в комплексній терапії гострих і хронічних захворювань, зокрема в урології (цистит, уретрит, простатит). До складу даного лікарського засобу входять листя брусниці (*Vitis idaeae folia*), трава звіробою (*Hyperici herba*), плоди шипшини (*Rosae fructus*), трава причепи (*Bidentis herba*).



UA/14188/01/01 від 15.01.2015

Лікарський засіб рослинного походження Фітонефрол виробництва ПрАТ Ліктрави чинить діуретичну, протимікробну, протизапальну та спазмолітичну дію; його застосовують у комплексній терапії запальних захворювань нирок та сечовивідних шляхів (пієлонефрит, цистит). Даний фітозасіб містить листя мучниці (*Uvae ursi folia*), квітки календули (*Calendulae flores*),



UA/14132/01/01 від 06.03.2015

плоди кропу пахучого (*Anethi graveolentis fructus*), кореневища з коренями елеутерокока колючого (*Eleutherococci senticosi rhizomata et radices*), листя м'яти перцевої (*Menthae piperitae folia*).

Завдяки імуномодельюючому ефекту кореневищ з коренями елеутерокока колючого (Wagner, 1985; Steinmann, 2001) та квіток нагідок (Wagner, 1985; Amirghofran, 2000) препарат Фітонефрол запобігає розвитку рецидивів ІСС.

Фенологікозиди арбутин і метиларбутин, що є основними діючими речовинами листків та пагонів мучниці й брусниці звичайної, у нирках гідролізуються до гідрохінону, який виділяється системою ниркових каналців і спричиняє антисептичну дію на сечові шляхи та виявляє діуретичну активність.

У клінічних дослідженнях підтверджено безпечність і профілактичний ефект арбутину, препаратів мучниці та її екстрактів у запобіганні рецидивів ІСС, зокрема циститу (Larsson B. et al., 1993; Beaux D. et al., 1999; Head K.A., 2008), клінічно доведено ефективність при ІСС, зокрема при інфекціях сечового міхура.

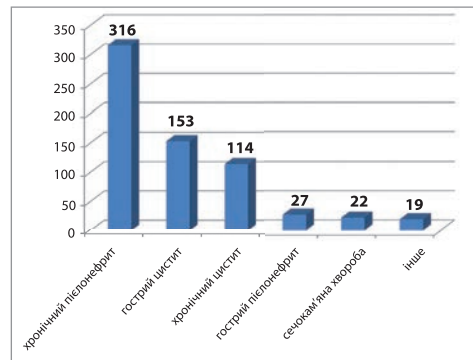


Рис.1. Кількість пацієнтів за діагнозами з інфекціями сечової системи, які брали участь у дослідженні

Також продемонстровано (Bratman S., Kroll D., 1999) здатність листків та пагонів мучниці пригнічувати ріст мікроорганізмів *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* та 70 інших бактерій сечовивідних шляхів.

Незважаючи на невеликий термін перебування на фармацевтичному ринку України нових лікарських засобів рослинного походження – зборів Фітоцистол та Фітонефрол, вже є певний задокументований досвід їхнього застосування при лікуванні захворювань сечовидільної системи, оскільки з метою постреєстраційного моніторингу ефективності та безпечності даних фітопрепаратів (рис. 2) сімейними лікарями всіх регіонів України у спеціально розроблених анкетах реєструвалась інформація щодо їхнього призначення згідно з показаннями в 651 пацієнта.

У проведеному дослідженні відзначено, що сімейні лікарі призначали Фітоцистол та Фітонефрол у комплексній антибактеріальній терапії (табл.).

Також підтверджено профіль безпечності та ефективності даних лікарських засобів, адже в жодного з пацієнтів не спостерігалось розвитку побічних ефектів або випадку неефективного застосування.

Основними перевагами прийому зборів Фітоцистол та Фітонефрол, як свідчать результати постреєстраційного моніторингу, у комплексі з антибіотикотерапією є:

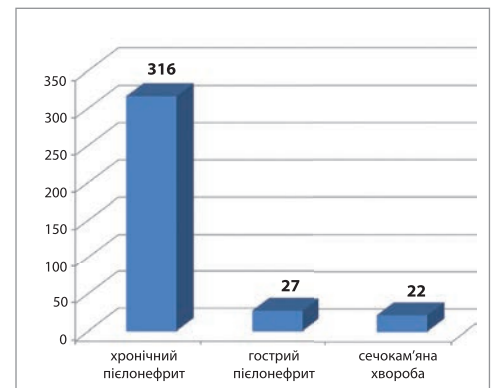
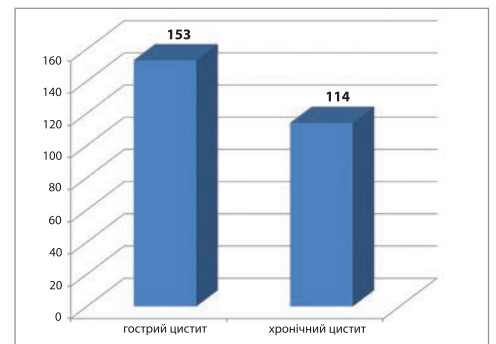


Рис. 2. Кількість пацієнтів, які приймали Фітоцистол і Фітонефрол у комплексній терапії

- значне скорочення терміну перебігу захворювання (рис. 3);
- симптоматичне покращення стану пацієнтів уже на першу-другу добу прийому (рис. 3);
- покращення показників аналізів хворих (креатинін сечі, білок сечі, сечовина) та полегшення симптомів (зменшення болючості при сечовипусканні, болю в ділянці сечового міхура, частоти сечовипускання та імперативних позивів, ніктурії) після комплексної терапії порівняно зі станом пацієнтів на початку лікування.

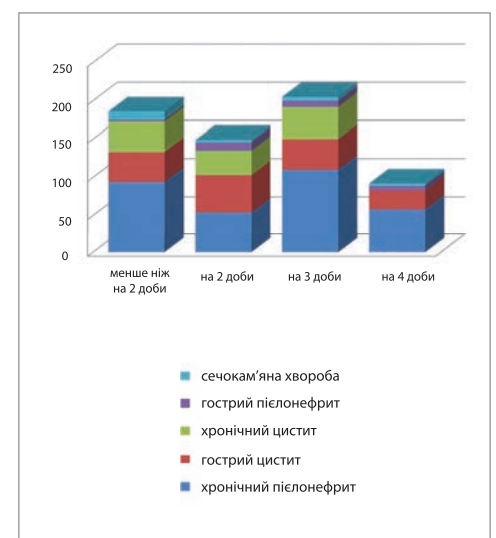


Рис.3. Скорочення тривалості клінічних проявів (дб) з урахуванням середньої тривалості захворювання

Враховуючи, що часто ІСС супроводжуються такими симптомами, як біль, спазм та запалення, комплексність дії фітопрепаратів Фітоцистол і Фітонефрол додатково до антибактеріальної та сечогінної дії забезпечує одночасне тамування проявів цього симптомокомплексу, що є позитивним з точки зору фармацевтичної опіки пацієнтів. Безпечність (відсутність виражених побічних ефектів), зокрема при тривалому застосуванні при рецидивах ІСС, відсутність розвитку резистентності до даних фітопрепаратів за рахунок їхнього складу та дії, належна якість і доступна вартість є важливими аргументами на користь призначення вітчизняних лікарських засобів рослинного походження Фітоцистол та Фітонефрол у формі зборів при лікуванні інфекційних захворювань, зокрема циститів і пієлонефритів.

Таблиця. Комплексна терапія інфекцій сечової системи				
	Антибактеріальна терапія	Комбінована терапія	Немедикаментозна терапія	Фітопрепарати
хронічний пієлонефрит	зітрокс/норфлоксацин/фромілід/зіннат/ципрофлоксацин/цефікс	но-шпа/лактіал/тринефрон/спазмалгон	дієта / стіл № 7 / мін.води	Фітонефрол
гострий цистит	фурамаг/левофлоксацин/цедоксім/ципролет	но-шпа/канефрон/уролесан/спазмалгон/лактіал/ріобал	дієта / стіл № 7 / морс/ванночки	Фітоцистол
хронічний цистит	ципрінол/левофлоксацин/аксеф/уромаг/флемоксін	но-шпа/бісептол/ріобал	дієта / стіл № 7 / морс/ванночки	Фітоцистол
гострий пієлонефрит	зітрокс/норфлоксацин/фромілід/зіннат/ципрофлоксацин/цефікс	но-шпа/лактіал/тринефрон/спазмалгон	дієта / стіл № 7 / мін.води	Фітонефрол
сечокам'яна хвороба	ципрінол/цефікс/фурамаг	папаверін/уролесан/лекран/спазмалгон	дієта / стіл № 7	Фітонефрол

Современные подходы к лечению симптомов нижних мочевых путей, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и гиперактивного мочевого пузыря

По итогам конгресса Ассоциации урологов Украины, г. Киев



Профессор Маркус Дрейк из Института урологии в Бристоле (Великобритания) рассказал о последних разработках в лечении симптомов нижних мочевых путей (СНМП), доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и гиперактивного мочевого пузыря (ГМП).

По его словам, у пациентов с СНМП, ГМП или ДГПЖ прежде всего необходимо исключить серьезную патологию, такую как злокачественные опухоли, мочекаменная болезнь с обструкцией, нейродегенеративные заболевания в начальной стадии и т. п. Для этого проводятся сбор анамнеза, физикальный осмотр, общий анализ мочи, измерение объема остаточной мочи, определение скорости потока мочи, визуализирующие исследования по показаниям и т. д. Помогает установить диагноз ведение дневника, в котором пациент описывает свой питьевой режим и мочеиспускание. Углубленной оценки требуют симптомы, оказывающие наиболее выраженное влияние на качество жизни пациента, в том числе на сексуальную активность. После определения причины возникновения симптомов необходимо спланировать лечение, которое по возможности должно включать модификацию образа жизни. Например, в случае ноктурии полезным может быть ограничение потребления поваренной соли.

У пациентов с нарушением фазы накопления мочи, т. е. с императивными позывами к мочеиспусканию, высокоэффективными являются антимускариновые препараты (М-холинолитики). Нарушение опорожнения (замедленный отток мочи) может указывать на наличие ДГПЖ, что следует учитывать при долгосрочном лечении. У таких пациентов часто применяются ингибиторы 5 α -редуктазы в комбинации с α_1 -блокаторами.

α_1 -Адреноблокаторы являются первой линией терапии для мужчин с СНМП умеренной и тяжелой степени выраженности, при этом при выборе α_1 -адреноблокатора предпочтение следует отдавать более селективным представителям класса, таким как тамсулозин. Наряду с высокой эффективностью селективность α_1 -блокатора обеспечивает низкую частоту побочных реакций, особенно со стороны кардиоваскулярной системы. Комбинированное лечение α_1 -адреноблокатором и М-холинолитиком может быть целесообразным у пациентов с умеренными и тяжелыми СНМП с преобладанием симптомов наполнения, особенно если монотерапия оказалась недостаточно эффективной.

Комбинированная терапия фиксированными комбинациями М-холинолитика и β -блокатора призвана повысить эффективность лечения, во многих случаях она также позволяет отсрочить хирургическое вмешательство.

В исследование NEPTUNE, в организации которого участвовал профессор М. Дрейк, были включены 1334 мужчины с симптомами наполнения и опорожнения (оценка по Международной шкале простатических симптомов

(IPSS) ≥ 13 баллов, максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) 4-12 мл/с, ≥ 2 эпизода ургентности и ≥ 8 мочеиспусканий за 24 ч). Пациентов рандомизировали для получения плацебо, тамсулозина (4 мг) или фиксированной комбинации тамсулозина и солифенацина в одной из двух дозировок (тамсулозин 0,4 мг + солифенацин 6 или 9 мг). Первичными конечными точками эффективности были изменения оценки по IPSS и оценки по Шкале ургентности и частоты мочеиспусканий (TUFS).

В результате было продемонстрировано снижение оценок по шкалам IPSS и TUFS при лечении солифенацином 6 мг + тамсулозин (-7,0 и -8,1 балла соответственно) и солифенацином 9 мг + тамсулозин (-6,5 и -7,6 балла) по сравнению с монотерапией тамсулозином (-6,2 и -6,7 балла) и плацебо (-5,4 и -4,4 балла соответственно). Помимо значительного уменьшения симптомов наполнения и опорожнения фиксированная комбинация солифенацина и тамсулозина достоверно улучшала параметры качества жизни по сравнению с плацебо и хорошо переносилась. Впоследствии было установлено, что более высокая доза солифенацина (9 мг) в составе фиксированной комбинации не приносит дополнительных преимуществ, поэтому на рынок была выведена только комбинация тамсулозин 0,4 мг + солифенацин 6 мг в форме оральной системы контролируемого высвобождения (OCAS).

Клиническое испытание NEPTUNE II стало первым долгосрочным исследованием сочетанного применения солифенацина и тамсулозина у мужчин со средневыраженными и тяжелыми СНМП. В 40-недельное открытое исследование включали пациентов с симптомами накопления и опорожнения, максимальной скоростью потока мочи 4-12 мл/с, размером предстательной железы до 75 см³ и объемом остаточной мочи ≤ 150 мл, завершивших 12-недельное двойное слепое исследование NEPTUNE.

Для финального анализа данные исследований NEPTUNE и NEPTUNE II объединили, т. е. общая продолжительность лечения составила 52 нед. Результаты показали, что снижение суммарных оценок по шкалам IPSS и TUFS, достигнутое в исследовании NEPTUNE, поддерживалось до 52 нед лечения фиксированной комбинацией, при этом среднее снижение от начала до конца терапии составило 9,0 $\pm$ 5,7 и 10,1 $\pm$ 9,2 балла соответственно. Клинически значимое улучшение отмечалось и по вторичным конечным точкам, характеризующим эффективность.

Лечение антимускариновыми препаратами теоретически может вызывать острую задержку мочи. Тем не менее в исследованиях NEPTUNE и NEPTUNE II частота задержки мочеиспускания была очень низкой – 1,1% в группах фиксированной комбинации, и только 0,7% пациентам потребовалась катетеризация. В целом большинство побочных эффектов имели легкий характер. Таким образом, долгосрочная терапия фиксированной комбинацией солифенацина + тамсулозин хорошо переносилась и была высокоэффективной у мужчин с СНМП.

ГМП – синдром, проявлениями которого являются учащение мочеиспускания, ургентные позывы, ноктурия и императивная инконтиненция. При этом данные симптомы не связаны с инфекцией или злокачественным новообразованием. ГМП может оказывать выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов, их профессиональную, социальную и сексуальную активность.

Пациентам с подтвержденным диагнозом ГМП следует объяснить, что их состояние имеет доброкачественный характер и хорошо поддается терапии. При этом целью последней является не излечение, а контроль симптомов, которые больше всего беспокоят больного.

Долгое время первую линию терапии ГМП составляли антимускариновые препараты, такие как солифенацин. Однако сегодня на первый план выходит препарат с принципиально новым механизмом действия – агонист β_3 -адренорецепторов мирабегрон. В нескольких исследованиях и их объединенном анализе была продемонстрирована высокая эффективность мирабегрона у пациентов с ГМП, в том числе у больных с предшествующей неэффективностью М-холинолитиков. От последних мирабегрон также отличается лучшим профилем безопасности.

Альтернативным вариантом лечения ГМП является комбинированная терапия М-холинолитиком и α_1 -адреноблокатором. Интервенционные методы, такие как инъекции ботулотоксина А в детрузор и электростимулирование крестцового нерва, имеют ограниченную применимость ввиду высокой стоимости и существенного риска осложнений. Чрескожная стимуляция большеберцового нерва производит нестойкий эффект и также довольно дорогостоящая. Учитывая высокую эффективность современных лекарственных препаратов, к хирургическому лечению ГМП приходится прибегать в исключительно редких случаях.



Заведующий кафедрой общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук Игорь Михайлович Антонян представил доклад «Консервативная терапия СНМП у мужчин: новые возможности». Он отметил, что серьезной проблемой в нашей стране оста-

ется высокая стоимость лекарственных препаратов. За счет собственных средств пациентов покрывается около 80% расходов на медикаментозную терапию. Поэтому назначение современных препаратов с оптимальным соотношением стоимость/эффективность имеет огромное социально-экономическое значение.

В урологической практике СНМП чаще всего обусловлены доброкачественным увеличением предстательной железы.

Диагностические трудности возникают у мужчин, имеющих предстательную железу нормальных размеров. В таких случаях необходимо помнить о том, что у пациентов с СНМП наличие дизурии может быть связано с заболеваниями других органов и систем:

центральной нервной, кардиоваскулярной, эндокринной, с нарушениями функции почек и др. В частности, результаты крупного международного исследования Epidemiology lower urinary tract symptoms (EpiLUTS), которое включило более 14 тыс. пациентов, показали, что СНМП коррелируют с наличием инфекций мочевых путей, бессонницей, ночной полиурией, депрессией, артритами и т. д.

В недавних исследованиях было продемонстрировано, что инфравезикальная обструкция вызывает определенные морфологические (утолщение стенки мочевого пузыря, накопление коллагена, гипертрофии нейронов, дисфункции адreno-рецепторов и межклеточных взаимоотношений) и функциональные (ишемия, денервация, изменение спинального рефлекса мочеиспускания, дисбаланс нейротрансмиттеров, гиперчувствительность М-холинорецепторов, изменение электрических характеристик миоцитов детрузора) изменения, обусловленные гиперактивностью детрузора. Кроме того, наличие ГМП ассоциируется со значительным ухудшением качества жизни, которое выражается в развитии психологического дискомфорта, сексуальной дисфункции, ухудшении физического состояния, снижении социальной и профессиональной активности больного, возникновении проблем в семейных отношениях.

Несмотря на серьезные медико-социальные последствия ГМП, количество пациентов, получающих необходимое лечение в связи с данной патологией в развитых странах, остается достаточно низким. Рассматриваемая проблема особенно актуальна для украинских пациентов, уровень потребления которыми препаратов для лечения ГМП (холиноблокаторов) в несколько раз ниже такового в странах Европы.

По словам докладчика, уровень прогрессирования СНМП довольно невысок. Основным критерием, по которому можно ориентироваться в этом вопросе, является скорость мочеиспускания.

Опрос пациентов с СНМП показал, что больше всего они опасаются не острой задержки мочи, а ургентных позывов к мочеиспусканию, оказывающих значительное негативное влияние на качество жизни. Среди пациентов, страдающих одновременно ГМП и ДГПЖ, целенаправленное лечение обоих состояний получают 8%, терапию только ДГПЖ — 36%, остальные не получают какой-либо терапии. Также многим мужчинам с ГМП и предстательной железой нормальных размеров назначаются препараты, применяющиеся при ДГПЖ.

При ведении пациентов с ГМП и СНМП прежде всего необходимо исключить злокачественные новообразования. У мужчин с причиняющими беспокойство симптомами ГПМ и СНМП (частотой мочеиспусканий ≥ 8 за 24 ч, ургентными позывами с/без ургентной инконтиненции ≥ 1 за 24 ч, ноктурией, суммарной оценкой по IPSS ≥ 12 баллов и шкале качества жизни ≥ 3 балла) целесообразно использовать терапию, направленную на достижение контроля симптомов ГМП за счет назначения М-холиноблокаторов, а также устранение нарушений со стороны ПЖ путем использования α_1 -адреноблокаторов.

В исследованиях NEPTUNE и NEPTUNE II оценивалась эффективность плацебо, монотерапии тамсулозином ОКАС (0,4 мг) и комбинированной терапии тамсулозином ОКАС и солифенацином (6 и 9 мг) в лечении мужчин в возрасте ≥ 45 лет с СНМП/ДГПЖ, связанными с нарушениями в процессе накопления мочи и при опорожнении мочевого пузыря. Согласно полученным результатам терапия ассоциировалась со значительно более выраженным уменьшением ургентности и частоты мочеиспусканий в сравнении с монотерапией α_1 -адреноблокатором и плацебо (на 52 и 84% соответственно), превосходила монотерапию α_1 -адреноблокатором и плацебо в улучшении качества жизни пациентов и увеличения объема одной микции.

При этом частота развития эпизодов острой задержки мочи в группах сравнения была сопоставимой. Полученные результаты указывают на то, что комбинированная терапия тамсулозином и солифенацином является эффективным инструментом в борьбе с клиническими проявлениями СНМП и ГМП. В частности, расслабление гладкой мускулатуры предстательной железы, простатической части уретры и шейки мочевого пузыря, индуцированное приемом тамсулозина, позволяет уменьшить выраженность симптомов опорожнения и наполнения, а снижение сократимости стенки мочевого пузыря, вызванное солифенацином, — эффективно корректировать нарушения в процессе наполнения мочевого пузыря.



О новом подходе к консервативному лечению ГМП рассказал профессор кафедры хирургии и урологии Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы), доктор медицинских наук Валерий Иванович Зайцев.

ГМП — синдром нарушения функций нижних мочевых путей, включающий ургентность (неожиданный позыв к мочеиспусканию, который невозможно отложить), поллакиурию (слишком частое мочеиспускание, >8 р/день) и никтuriю (мочеиспускание >1 раза ночью). Основной причиной ГМП являются непроизвольные сокращения детрузора. По данным статистики, ГМП страдают 7-27% мужчин и 9-43% женщин, распространенность ГМП увеличивается с возрастом.

Качество жизни пациентов с ГМП напрямую зависит от активности клинических проявлений. У мужчин с ГМП наиболее беспокоящими симптомами являются ургентность, инконтиненция и никтурия. При этом использование современных лекарственных препаратов, направленных на устранение этих симптомов, способствует улучшению качества жизни пациентов.

Важным аспектом при выборе препарата является его безопасность. Как отметил В.И. Зайцев, и оригинальные, и генерические препараты могут вызывать побочные эффекты, однако разница между препаратами заключается в частоте и выраженности этих побочных эффектов.

Первой линией терапии ГМП являются М-холинолитики, например солифенацин. Принцип их действия состоит в блокировании М-холинорецепторов стенки мочевого пузыря, которые отвечают за его сокращение. Считается, что именно повышение чувствительности и активности М-холинорецепторов является главной причиной появления избыточных сокращений детрузора, лежащих в основе симптомо-комплекса ГМП.

Солифенацин значительно уменьшает ургентность, частоту мочеиспусканий и эпизодов инконтиненции.

В многоцентровом рандомизированном исследовании STAR сравнивались эффективность и переносимость солифенацина и толтероидина пролонгированного высвобождения (ER) в лечении ГМП. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое преимущество в показателях снижения ургентности, ургентной инконтиненции и всех эпизодов недержания при применении солифенацина в дозах 5 и 10 мг по сравнению с толтероидом ER в дозе 4 мг. Важно отметить, что благоприятное действие солифенацина нарастает по мере продолжения лечения, т. е. отсутствует эффект привыкания. После 1 года терапии солифенацином ургентность уменьшается на 89%.

Пациенты часто либо не принимают назначенную терапию, либо прекращают ее досрочно. Основными причинами неудовлетворенности лечением и низкого

комплаенса являются недостаточная эффективность (50-60%) и развитие плохо переносимых побочных эффектов (29%).

В исследовании с участием 6,5 тыс. пациентов с ГМП, принимавших ≥ 1 М-холинолитик, для 46% больных главной причиной прекращения лечения было отсутствие ожидаемого эффекта. Эти данные демонстрируют, что для достижения успешного результата терапии крайне важным является понимание врачами и пациентами особенностей применения препаратов данной группы. Исследования, проведенные в последние годы, показали, что минимальная продолжительность лечения М-холинолитиками при ГМП должна составлять 1 мес, а оптимальная — 3-4 мес, потому что в течение этого времени происходит постепенная кумуляция эффекта препарата и отмечается дальнейшее прогрессивное улучшение состояния пациентов.

К наиболее частым побочным эффектам приема М-холинолитиков относятся сухость во рту и запоры. Благодаря более высокой селективности к M_3 -рецепторам мочевого пузыря солифенацин ассоциируется с более низкой частотой этих нежелательных явлений по сравнению с оксibuтинином и толтероидом.

Принципиально новым препаратом для лечения ГМП является мирабегрон — агонист β_3 -адрено-рецепторов. В отличие от M_3 -холинорецепторов, регулирующих фазу изгнания мочи, агонисты β_3 -адрено-рецепторов отвечают за физиологию фазы наполнения, когда по мере поступления мочи в мочевой пузырь последний увеличивается в объеме. Активируя β_3 -адрено-рецепторы, мирабегрон помогает поддерживать мочевой пузырь в расслабленном состоянии в фазу наполнения, и чувства переполнения не возникает.

За последние 10 лет действие мирабегрона было исследовано более чем у 10 тыс. пациентов, в том числе из Украины.

В исследовании BLOSSOM у 260 пациентов было доказано преимущество мирабегрона перед толтероидом и плацебо в лечении поллакиурии, ургентных позывов, инконтиненции и ноктурии. Исследование DRAGON, включившее 919 пациентов, продемонстрировало оптимальную эффективность мирабегрона в дозе 50 мг 1 р/сут. В исследовании SCORPIO (n=1978) было установлено, что мирабегрон высокоэффективен у больных, ранее получавших холинолитики и прекративших их прием по причине недостаточного действия или выраженных побочных реакций. Результаты исследования TAURUS (n=2444) показали стойкое снижение количества эпизодов инконтиненции и мочеиспусканий на фоне приема мирабегрона в течение 12 мес.

Обладая уникальным механизмом действия, отличным от холинолитиков, мирабегрон практически лишен таких побочных эффектов, как сухость во рту, повышение внутриглазного давления и запоры. Препарат может быть использован как первичными пациентами с ургентными расстройствами мочеиспускания, так и больными, которые не могут по тем или иным причинам (низкая эффективность, противопоказания или выраженные побочные эффекты) принимать холинолитики. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности, не вызывает задержек мочи или же существенного увеличения количества остаточной мочи.

При назначении мирабегрона следует учитывать, что у пациентов с выраженной почечной или печеночной недостаточностью доза препарата должна быть уменьшена вдвое. Снижение дозы также может потребоваться у больных, получающих одновременно сильные ингибиторы СYP3A или гликопротеина Р, такие как кетоконазол. Таким образом, для оптимизации терапии мирабегроном следует принимать во внимание индивидуальные особенности пациента.

Подготовил Алексей Терещенко

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 штамами 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. Н.А. 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, цистит, 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 штами) 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 важкій 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 зі збереженням інтервалів між застосуваннями, якщо КК менше 20 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, призначати ½ стандартної дози зі збереженням інтервалів між застосуваннями. 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: еозинофілія, гранулоцитопенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпопротромбінемія (кровотечі та синці без видимих причин), тромбоз, подовження тромбінового та протромбінового 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 трансаминаз 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 еозинофілією та системними проявами (DRESS); набряк обличчя, гіперемія шкіри, кропив'язь, мультиформна еритема або синдром Стівенса-Джонсона, сироваткова хвороба, пурпура, артралгія, гарячка, макулопапульозні висипання, грибовий дерматит, злущення 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 нітропрусиду, але не з нітроферидіанідом. 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.

P.n.: UA4151/02/01, UA4151/01/01



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.

CK201602

Инфекции мочевыводящей системы у детей: обновление клинических рекомендаций

21-23 сентября во Львове состоялась ежегодная Всеукраинская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии» – XVIII Сидельниковские чтения. В рамках форума прозвучал доклад заведующего кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Д.Д. Иванова, в котором докладчик акцентировал внимание аудитории на обновлении клинических рекомендаций по лечению инфекций мочевыводящих путей (ИМП).



В этиологии ИМП в последние годы изменений не наблюдается — лидирующие позиции по-прежнему занимает кишечная палочка. Так, в 75–80% случаев ИМП вызваны *Escherichia coli*. Значительно реже, в 10–15% случаев, возбудителем выступают *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*. При гематогенном пути инфицирования в 6–8% случаев причиной ИМП могут быть *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Salmonella spp.* и *Mycobacterium tuberculosis*, в 2–4% — другие возбудители. Соответственно, назначаемые антимикробные препараты должны быть активны в первую очередь в отношении грамотрицательной флоры.

Согласно классификации Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology — EAU, 2012) ИМП у детей подразделяют по:

- уровню поражения мочевыводящих путей: верхние (пиелонефрит) и нижние;
- эпизодичности: первый эпизод, рецидивирующая ИМП (рецидивирующая, неизлеченная, реинфекция);
- степени тяжести: легкая, тяжелая (с гипертермией);
- наличию симптомов: бессимптомная, с симптомами;
- наличию осложнений: осложненная, неосложненная.

Однако эта классификация не очень удобна для применения в клинической практике. Поэтому в Украине используется видоизмененный ее вариант:

- по типу течения: острые ИМП (до 3 мес) и хронические (более 3 мес);
- по локализации: цистит, пиелонефрит, уросепсис, без определения локализации.

Диагноз ИМП базируется на определении количества лейкоцитов в 1 мм³ мочи и результатах ее бактериологического исследования (табл. 1). Диагностические критерии различных типов ИМП также остались без изменений.

В новых рекомендациях (EAU, 2016) появилось указание, что бактериологическое исследование мочи является рекомендуемым методом для определения наличия или отсутствия клинически значимой бактериурии у пациентов, которым планируется проведение урологических вмешательств. Ранее бактериологическое исследование рекомендовалось только при подозрении на пиелонефрит или осложненную ИМП. На сегодняшний день даже при остром цистите рекомендовано по возможности провести бактериологическое исследование мочи. В случае рецидивирующего течения цистита этот метод дает возможность сравнить культуры микроорганизмов, выделенных в каждом из эпизодов заболевания.

Однако бактериологическое исследование занимает не менее 48 часов, а этиотропное лечение должно быть назначено безотлагательно. Поэтому можно широко использовать тест-полоски для определения pH мочи, эстеразы лейкоцитов, уровня нитритов. Данный метод может быть полезен при получении сомнительных результатов общего анализа мочи. Например, когда нет уверенности в том, расценивать ли показатель лейкоцитов, равный 8–10, как вариант нормы или маркер ИМП.

Бессимптомная бактериурия во время беременности может осложниться преждевременными родами (ранее 37-й недели), значительным увеличением числа

новорожденных с низкой массой тела (менее 2500 г), а также неонатальной смертностью. В связи с этим при выявлении бессимптомной бактериурии у беременных показана антибактериальная терапия, которая существенно снижает риск развития указанных осложнений.

Для лечения бессимптомной бактериурии и цистита у беременных европейские клинические рекомендации (EAU, 2011) придерживаются старых схем:

- нитрофурантоин 100 мг 2 р/сут 3–5 дней (не применять при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы);
- амоксициллин 500 мг 3 р/сут 3–5 дней — (высокий уровень резистентности);
- амоксициллин/клавуланат 500 мг 2 р/сут 3–5 дней;
- цефалексин 500 мг 3 р/сут 3–5 дней (высокий уровень резистентности);
- фосфомицин 3 г однократно;
- триметоприм-сульфаметоксазол 2 р/сут 3–5 дней (не применять триметоприм в 1-м триместре и сульфаметоксазол в 3-м триместре).

Большинство этих опций имеют значительные ограничения. В итоге для лечения бессимптомной бактериурии и цистита у беременных европейские рекомендации указывают только на фосфомицин и амоксициллин/клавуланат при выявлении чувствительной флоры.

Для лечения пиелонефрита у беременных применяют:

- цефтриаксон 1–2 г/сут парентерально;
- азтреонам 1 г в/в 2–3 р/сут;
- пиперацillin-тазобактам 3,375–4,5 г в/в 4 р/сут;
- цефепим 1 г в/в 2 р/сут;
- имипенем-циластатин 500 мг в/в 4 р/сут;
- ампициллин 2 г в/в 4 р/сут + гентамицин 3–5 мг/кг/сут в/в.

Если у беременной не удастся установить локализацию инфекционно-воспалительного процесса, назначают цефалоспорины III поколения, при необходимости — парентерально по ступенчатой схеме. Опыт нашей клиники говорит о том, что оптимальным цефалоспорином для лечения ИМП у беременных является цефиксим (Цефикс). В отечественных и европейских рекомендациях этот препарат не внесен в схемы лечения ИМП у беременных, однако в российских протоколах он поставлен в один ряд с фосфомицином и цефтриаксоном. Для лечения острого цистита у беременных препаратами выбора являются фосфомицина трометамол и 7-дневные курсы цефалоспоринов II–III поколения: фосфомицина трометамол 3 г однократно внутрь, цефиксим внутрь 400 мг 1 р/сут 7 дней или цефуроксим внутрь 250–500 мг 2 р/сут 7 дней. Альтернативными препаратами служат цефтибутен внутрь 400 мг 1 р/сут 3–7 дней, цефиксим внутрь 400 мг

Таблица 1. Критерии установления диагноза ИМП в соответствии с EAU 2013-2015

Нозология	Клинические симптомы	Лабораторные симптомы
Острый цистит	Дизурия, частые болезненные мочеиспускания, боль над лонем, отсутствие таких проявлений в течение 4 недель	• лейкоцитурия ≥ 10 в мм ³ * • КОЕ $\geq 10^3$ */мл
Острый неосложненный пиелонефрит	Лихорадка, озноб, боль в животе либо пояснице при отсутствии других диагнозов и урологических пороков развития	• лейкоцитурия ≥ 10 в мм ³ • КОЕ $\geq 10^4$ */мл
Осложненные инфекции мочевых путей	Любые сочетания вышеуказанных симптомов при наличии факторов риска	• лейкоцитурия ≥ 10 в мм ³ • КОЕ $\geq 10^{4-5}$ */мл
Бессимптомная бактериурия	нет клинических проявлений	• лейкоцитурия ≥ 10 в мм ³ • КОЕ $\geq 10^5$ */мл в двух культурах, взятых с интервалом 24 ч
Рецидивирующая ИМП (антибиотикопрофилактика)	Как минимум 3 эпизода неосложненной ИМП, которые подтверждены бактериологически в течение последних 12 месяцев. Только для женского пола. Отсутствие структурных или функциональных нарушений.	• лейкоцитурия ≥ 10 в мм ³ • КОЕ $< 10^4$ */мл

* у мальчиков дошкольного возраста — лейкоцитурия 6–8 в 1 мм³

Таблица 2. Длительность антибактериальной терапии у детей при пиелонефрите (EAU 2012/2014)

Диагноз	Препарат	Путь введения	Длительность
Пиелонефрит в возрасте 0–6 мес	Цефтазидим + ампициллин или аминогликозид + ампициллин	новорожденные 7–14 дней в/в, потом перорально; детям 1–6 мес 3–7 дней парентерально, затем per os	Новорожденные 14–21 день (10–14)
Неосложненный пиелонефрит старше 6 мес	цефалоспорины III поколения	per os (при необходимости сначала парентерально)	7–10 дней
Осложненный пиелонефрит (уросепсис) все возрастные группы	Цефтазидим + ампициллин или аминогликозид + ампициллин	7 дней парентерально, затем per os	10–14 дней

Таблица 3. Классификация цефалоспоринов

Поколение	Пероральные	Парентеральные
II	Цефуроксим аксетил	Цефуроксим
III	Цефиксим (Цефикс) Цефтибутен Цефподоксим	Цефотаксим Цефтриаксон/сульбактам Цефоперазон/сульбактам Цефтазидим

1 р/сут 5–7 дней, амоксициллин/клавуланат (только при известной чувствительности возбудителя) внутрь 625 мг 3 р/сут 3–7 дней.

Для лечения острого цистита рекомендуются (EAU, 2015):

- цефиксим 8–12 мг/кг 3–5 дней или
- фурагин 0,1 г 3 р/сут 5 дней или
- нифурател 0,2 г 3 р/сут 5 дней.

При рецидиве цистита:

- цефиксим 8–12 мг/кг 5 дней или
- фурагин 0,1 г 3 р/сут 7 дней или
- нифурател 0,2 г 3 р/сут 7 дней.

Детям с рецидивирующим циститом показана консультация уролога/гинеколога, микционная цистография, обследование на наличие внутриклеточных возбудителей путем определения сыровоточного уровня иммуноглобулинов класса G.

Профилактическое лечение при рецидивирующих циститах применяют у всех девочек. Мальчики практически не болеют острыми циститами, а если такая ситуация и случается, то урантисептики у них не применяют, так как отсутствует восходящий путь проникновения инфекции. Поэтому лечение ИМП у мальчиков сразу начинают Цефиксом и профилактические дозы урантисептиков не назначают.

Для профилактического лечения у девочек применяют фурагин, нифурател, фитопрепараты сроком от 3 до 6 месяцев.

Что касается лечения острого пиелонефрита у детей, то оно включает три обязательных компонента: дезинтоксикационную и цитопротективную терапию (инфузионные растворы), противовоспалительное лечение (парацетамол), антибактериальную терапию. Сроки лечения и антибиотики выбора для лечения острого пиелонефрита приведены в таблице 2. Сегодня наиболее обоснованным считается длительность антибиотикотерапии не более 10 дней. Даже при сохранении лейкоцитурии после 10-го дня противомикробной терапии продлевать прием антибиотиков не следует. Такие пациенты должны находиться под наблюдением врача и получать профилактическую терапию в течение 1–12 месяцев.

Амбулаторное лечение пиелонефрита должно включать:

1. Дезинтоксикационную терапию в течение 3–7 дней.
2. Противовоспалительное лечение (парацетамол, нимесулид для детей старше 12 лет).
3. Антимикробную терапию per os: цефалоспорины III поколения в течение 10 дней или левофлоксацин 750 мг/сут в течение 7 дней.
4. Профилактическую терапию в течение 3–12 мес.

Среди цефалоспоринов (табл. 3) одним из наиболее удачных для применения в урологии является Цефикс (цефиксим). Цефикс имеет пероральную лекарственную форму, что позволяет широко применять его для ступенчатой терапии. Основная идея ступенчатой терапии заключается в сокращении длительности парентерального введения антибиотика. Такой подход обеспечивает значительное уменьшение стоимости лечения, сокращение срока пребывания в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности лечения.

Кроме того, уменьшение количества инъекций позволяет устранить психологический дискомфорт и уменьшить риск возникновения постинъекционных осложнений. Как возможный вариант ступенчатой терапии может быть использовано в/м введение ЦС III поколения в течение 3–4 дней, а затем переход на 7-дневный прием Цефикса.

Профилактическое лечение показано при наличии 2 рецидивов пиелонефрита в течение года или осложненного течения и назначается сроком на 3–12 месяцев:

- фурагин 50–100 мг на ночь;
- нифурател 0,2 г на ночь;
- бисептол 120–480 мг на ночь;
- фитопрепараты.

Подготовила **Мария Маковецкая**



Цитомедины: история разработки, принцип действия, применение в урологии

В рамках XI Конгресса Профессиональной ассоциации андрологов России, по традиции прошедшем в г. Сочи, состоялся сателлитный симпозиум компании Stada «Тренды фармакотерапии в урологии. Инновации и обращение к прошлому опыту». Представляем вниманию читателей прозвучавший на симпозиуме доклад члена-корреспондента Российской академии наук, заслуженного деятеля науки Российской Федерации (РФ), заслуженного изобретателя РФ, президента Европейской ассоциации геронтологии и гериатрии (2011-2015), профессора Владимира Хацкелевича Хавинсона.



В.Х. Хавинсон

— На старение человека, как и на его здоровье, влияют 5 основных факторов: образ жизни, профессия, экология, болезни и генетика. При этом вклад генетического фона составляет 25-30% (не учитывая случая тяжелых генетических отклонений), а за оставшиеся эффекты отвечают так называемые эпигенетические факторы. В целом, эпигенетика является сегодня наиболее активно развивающимся направлением биологии.

Как известно, из всех когда-либо живших на Земле существ остался всего 1%, остальные 99% состарились и вымерли. Любой биологический вид стареет так же, как организм, только процесс растянут на тысячи лет, и человечество в этом плане не является исключением. По сравнению с 1960 г. количество лиц пожилого возраста в 2000 г. увеличилось примерно в 3 раза, а по прогнозам к 2020 г. этот показатель еще удвоится. Данная проблема актуальна для всех континентов, включая Африку, но наибольшую остроту она приобрела в странах Азии.

По современным научным данным, видовой предел жизни человека составляет 110-120 лет. Однако сегодня средняя продолжительность

жизни колеблется в пределах 75-80 лет, что является результатом преждевременного старения. В странах с высоким уровнем культуры и экономики и развитых в социальном плане, например в Скандинавии, средняя продолжительность жизни достигла 85-87 лет. В исследовании, проведенном нами в Санкт-Петербурге, были получены интересные результаты: в микрорайоне, где традиционно проживает интеллигенция, средняя продолжительность жизни женщин и мужчин составила 82 и 74 года соответственно. Очевидно, это связано прежде всего с отсутствием в данном микрорайоне наркоманов, алкоголиков и других лиц, которые ведут асоциальный образ жизни; кроме того, там практически не было людей с ожирением. Таким образом, у каждого из нас есть в запасе биологический резерв жизни, составляющий 35-40 лет, но реализация этого резерва нарушается из-за воздействия на организм различных неблагоприятных факторов, изменяющих экспрессию и структуру генов, что сопровождается нарушением синтеза белка и снижением функций организма.

биологической активности отдельных пептидов, способных адекватно реагировать на разнообразные вмешательства в жизнедеятельность организма. При этом представляется вероятным инициирование сложных цепных реакций всего континуума регуляторных пептидов первичным изменением уровня одного из них.

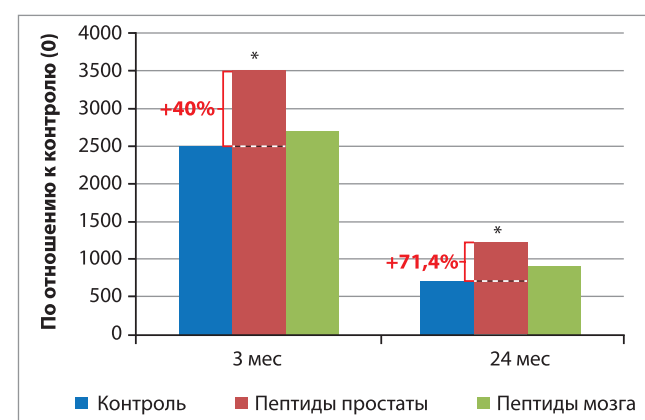


Рис. 1. Влияние пептидов простаты на синтез белка в клетках простаты крыс разного возраста

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим контролем.

Данные современных исследований позволяют сделать вывод, что ведущую роль в механизмах клеточных взаимодействий играют пептиды, которые координируют процессы биосинтеза путем воздействия на экспрессию генов. Многообразие пептидов и их биологических эффектов, обеспечивающих стабильность функционирования организма, позволяет говорить о пептидергической регуляции как ведущем звене гомеостаза и жизнеобеспечения организма. В основе пептидергической регуляции лежит общий тип получения и переноса информации на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях. Именно наличие универсального химического языка объединяет три системы, управляющие жизнедеятельностью организма (нервную, эндокринную и иммунную), в единый механизм регуляции функций.

Пептидергическая регуляция гомеостаза обеспечивает постепенные переходы спектров

Характерной особенностью пептидергической регуляции гомеостаза является процессинг полипептидов, который позволяет путем активации пептидаз образовывать в нужном месте и в нужное время необходимое количество коротких пептидных фрагментов, обладающих более высокой биологической активностью, чем исходные соединения.

В 1970-х гг. мы изучали механизм иммунодепрессии в эксперименте и клинике и установили, что по мере старения происходит инволюция центрального органа иммунной системы — тимуса и нейроэндокринной системы эпифиза. Также было выявлено достоверное снижение синтеза белка в клетках различных тканей организма, включая предстательную железу и семенники.

В специальных экспериментах было обнаружено, что короткие пептиды, выделенные из различных органов и тканей, а также их синтезированные аналоги (ди-, три-, тетрапептиды) обладают выраженной тканеспецифической активностью как в культуре клеток, так и в экспериментальных моделях у молодых и старых животных. Воздействие пептидов приводило к тканеспецифической стимуляции синтеза белка в клетках тех органов, из которых эти пептиды были выделены, и эффект усиления синтеза белка при введении пептидов выявлен как у молодых, так и у старых животных. Введение пептидов предстательной железы (ПЖ), например, повышало синтез белка в этом органе у 3- и 24-месячных крыс на 40 и 71,4% соответственно (рис. 1).

Важнейшим экспериментальным фактом явилось обнаружение способности пептидов индуцировать дифференцировку полипотентных клеток. Так, добавление пептидов сетчатки к полипотентным клеткам эктодермы ранней гаструлы лягушки *Xenopus laevis* привело к возникновению клеток сетчатки и пигментного эпителия, а добавление пептидов ПЖ — к возникновению ткани этого

Вітапрост

для досконалого
ЛІКУВАННЯ ПРОСТАТИТУ

Вітапрост, супозиторії ректальні. Код АТС G04В Х50, засоби, що застосовуються в урології. Можливі алергічні явища у місці введення супозиторія у вигляді почервоніння, набряку, свербіж. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям. Виробник: БАТ "Нижфарм", Росія. РП, № UA/6358/01/02 від 18.04.2013, РП, № UA/11280/01/01 від 06.01.2011, РП, № UA/6358/01/01 від 28.04.2012

STADA
СОЦІАЛЬНА
КОМПАНІЯ РОКУ
2015

органа (рис. 2). Т.е. пептиды простаты стимулируют дифференцировку собственных клеток (как известно, все органы живых организмов содержат примерно 30% стволовых клеток). Другими важными эффектами пептидов в экспериментах на животных были увеличение лимита Хейфлика (детерминированное количество делений клеток) более чем на 40-67%, повышение синтеза белка на 42,9%, уменьшение частоты развития опухолей в 3,1 раза, а также увеличение средней продолжительности жизни на 20-40% и максимальной продолжительности жизни – на 42,3%.

Результаты этих исследований послужили основой для разработки методики получения из тканей животных особых веществ – цитомединов (от греч. cytos – клетка и лат mediator – посредник). Цитомедины представляют собой комплексы щелочных полипептидов с относительно небольшой молекулярной массой (обычно не более 10 кД). Один из лекарственных препаратов цитомединов – Витапрост – давно и успешно применяется для лечения заболеваний ПЖ. Основными преимуществами цитомединов являются их природное происхождение, высокая специфичность, абсолютная безвредность и эффективность при применении в микродозах.

Высокая эффективность и безопасность пептидов ПЖ доказаны клинически. Так, при оценке результатов лечения препаратом Витапрост пациентов (n=307; возраст 18-70 лет) с хроническим простатитом (ХП) хороший эффект при I стадии заболевания был получен в 100% случаев. При ХП II стадии такой же эффект наблюдался у 40,2% пациентов, удовлетворительный – у 55,4%. У больных с III стадией ХП удовлетворительного результата удалось добиться у 43,7%. В динамике лечения болевые ощущения исчезли

или значительно уменьшились у 64 и 32,7% пациентов соответственно (рис. 3) (Ткачук В. Н. и соавт., 1991).

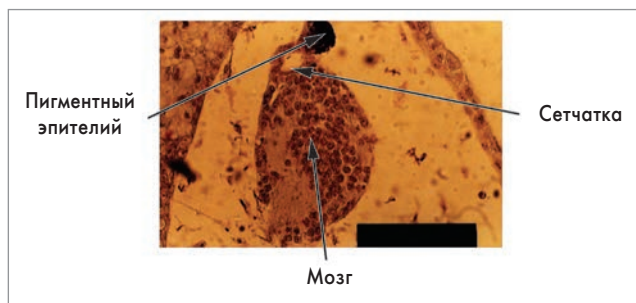


Рис. 2. Индукционное влияние пептидов сетчатки на полипотентные клетки эктодермы ранней гаструлы *Xenopus laevis*

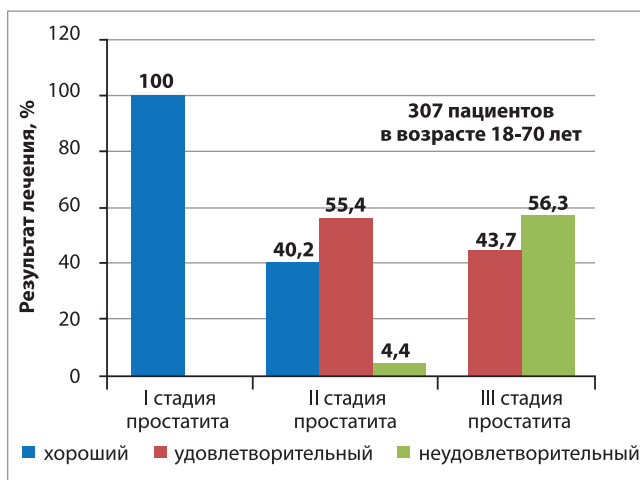


Рис. 3. Оценка результатов лечения пептидами простаты больных хроническим простатитом

За 30-летний период исследований были получены убедительные доказательства эффективности пептидов ПЖ не только при остром и хроническом простатите, но и при острых и хронических пиелонефрите, цистите и панкреатите, травматическом

шоке, гравитационных перегрузках и баротравме (в т. ч. у космонавтов и подводников), гиперактивном мочевом пузыре, доброкачественной гиперплазии ПЖ, расстройствах акта мочеиспускания, интерорецептивных формах сексуальной дисфункции, а также при миоме матки, что объясняется развитием ПЖ и матки из одного эмбрионального зачатка.

В настоящее время одобренными показаниями к назначению Витапроста являются абактериальный и бактериальный простатит, доброкачественная гиперплазия ПЖ и различные послеоперационные состояния. В ближайшем будущем ожидается регистрация новой инъекционной формы препарата, оптимальной для реабилитации после трансуретральной резекции и биопсии простаты.

Чтобы как можно дольше оставаться молодым и здоровым, необходимо, как ни банально это звучит, вести здоровый образ жизни. С возрастом у любого человека начинается инволюция жизненно важных систем организма – проще говоря, они постепенно стареют. Первыми, как правило, под прессингующее действие внешних и внутренних факторов попадают иммунная, нейроэндокринная и центральная нервная системы. Поэтому после 35 лет стоит задуматься о профилактике возрастных изменений в своем организме, правильно организовать свой режим и подобрать программу восстановления и омоложения организма на основе пептидов, потому что применение пептидных биорегуляторов – это путь к активному долголетию.

Препарат Витапрост восстанавливает метаболизм белков в клетках предстательной железы.

Видео доклада профессора В.Х. Хавинсона и другие материалы симпозиума доступны на <http://goo.gl/e80k85>

Подготовил **Алексей Терещенко**



ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
Інновації в медицині – здоров'я нації

VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

За підтримки:
• Президента України
Під патронатом:
• Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:
• Кабінету Міністрів України
• Міністерства охорони здоров'я України
• Київської міської державної адміністрації

Організатори:
• Національна академія медичних наук України
• НМАПО імені П. Л. Шуплика
• Компанія LMT

Генеральний партнер:
TOSHIBA
Leading Innovation >>

MEDICA EXPO
МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

PHARMA EXPO
МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	30	25-27 КВІТНЯ 2017 Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б	60	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	350		750	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	11 000		100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний стратегічний партнер: **ІНТЕЛІТ**
Генеральний інформаційний партнер: **МЕДИЧНИЙ**
Генеральний інформаційний партнер: **АТЕНА**
Офіційні інформаційні партнери: **ІНТЕР**, **МІДІА**, **СІМ**, **СІМ**, **СІМ**
Генеральний інтернет-партнер: **control.pain.ua**

3 питань участі у Форумі:
+380 (44) 206-10-16
@med@lmt.kiev.ua

3 питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99
@congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

СЕРІЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНИХ СИМПОЗИУМІВ

PainControl
искусство контролировать боль

БОЛЬ – ПОД КОНТРОЛЬ!

Харьков 10 октябрь 2016	Киев 12 октябрь 2016	Львов 28 октябрь 2016	Днепр 17 ноябрь 2016	Одесса 16 декабрь 2016
--------------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------

Участие в симпозиумах – бесплатное!
Зарегистрированные участники получают сертификат установленного образца.

Регистрируйтесь на сайте control.pain.ua

Вас ждут практически ориентированные доклады украинских и европейских спикеров и полезный нетворкинг.

Українська Асоціація по вивченню болю
УАІБ
Divinum opus sedare dolorem

ул. Магнітогорська 1а, літера 2, офіс 20
Київ, 02606, Україна
+38 (095) 100-4655, +38 (097) 179-5097
info@pain.in.ua, www.pain.in.ua

www.facebook.com/ukrpain
www.youtube.com/ukrpain

Запалення сечових шляхів?
Камені нирок?

Канефрон® Н



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



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012**

Розкриваючи силу рослин

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

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

Показання. 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 мочевого выделительной 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. Соврем. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар И.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. Здоров'я людини, 3(30): 85-90.

Виробник: Біонорика (Німеччина).

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

М.И. Давидов, А.М. Игошев, ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Влияние растительного препарата Канефрон® Н на результаты дистанционной ударно-волновой литотрипсии

Мочекаменная болезнь (МКБ) – одно из наиболее распространенных урологических заболеваний. По данным О.И. Аполихина и соавт., в России число официально зарегистрированных новых больных МКБ составляет ежегодно почти 750 тыс., а в США это заболевание встречается у 5,2% населения.

Внедрение в урологическую практику дистанционной ударно-волновой литотрипсии принципиально изменило подходы к лечению МКБ, позволив в большинстве случаев отказаться от открытого оперативного вмешательства. Однако, как справедливо отмечает Д.А. Бешлиев, дистанционная литотрипсия (ДЛТ) требует постоянного совершенствования. Важно не только разрушить конкремент в почке или мочеточнике, но и добиться скорейшего и неосложненного отхождения всех его фрагментов.

Разработав и внедрив сложнейшую аппаратуру для ДЛТ, урологи, чтобы снизить число осложнений и добиться быстрой и безболезненной элиминации фрагментов конкремента, обратились к старейшему методу лечения, известному с XXVII в. до н. э., – фитотерапии. Однако к современной фитотерапии ныне предъявляются строгие требования. Это должны быть не БАДы, а полноценные лекарственные средства, приготовленные по новым технологиям, с доказанными в исследованиях эффективностью и безопасностью, с применением особых способов выращивания растений, сбора, переработки и производства, многоступенчатым контролем качества. Таким препаратом нового поколения является Канефрон® Н (Bionorica SE, Германия).

В состав этого препарата входят золототысячник (*Centaurium umbellatum*), любисток (*Levisticum officinale*) и розмарин (*Rosmarinus officinale*). Активными веществами указанных растений являются фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, горечи, фталины, розмариновая кислота и флавоноиды. Препарат Канефрон® Н обладает выраженным антимикробным, антиадгезивным, противовоспалительным, спазмолитическим, диуретическим, сосудорасширяющим, нефропротекторным и антиоксидантным действием.

Важно, что к компонентам Канефрона Н не развивается устойчивость микроорганизмов, в отличие от синтетических антибактериальных средств.

Каждый из перечисленных эффектов Канефрона Н весьма ценен для больных МКБ, подвергающихся ДЛТ, которым необходима защита почечной паренхимы от повреждающих действий ударных волн, улучшение функции почки с усилением диуреза, расширение мочеточника для быстрой элиминации фрагментов камня, антимикробный и противовоспалительный эффекты с учетом почти постоянного наличия инфекции и воспаления при МКБ и обострения этих процессов после дробления камня и при отхождении его фрагментов.

Материалы и методы

В урологической клинике ПГМУ на базе ГКБ № 2 г. Перми в 2011-2013 гг. проведено проспективное рандомизированное исследование с целью изучения влияния растительного лекарственного

препарата Канефрон® Н на результаты ДЛТ.

Всем больным проведено комплексное клиническое обследование, включающее общие анализы крови и мочи, пробу Де Альмейда, биохимические исследования сыворотки крови с определением белка, глюкозы, билирубина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты; пробу Реберга, коагулограмму, ЭКГ, посев мочи по методу Gould, обзорную и экскреторную урографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевыводящих путей. По показаниям выполняли изотопную ренографию или динамическую нефросцинтиграфию, компьютерную томографию, уретеропиелоскопию, доплерографию сосудов почек и другие методы.

Критерии включения: больные с одиночными камнями лоханки, чашечки или мочеточника диаметром от 0,6 до 2,0 см.

Критерии исключения: беременность, нефункционирующая почка, обструкция в мочевыводящих путях ниже уровня камня, нарушения свертывающей системы крови, ожирение, острый пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита, коралловидные или множественные камни почек, показания к дренированию почки катетером-стент или мочеточниковым катетером.

Всем больным ДЛТ проводилась на аппаратуре Dornier Compact Delta II с электромагнитным принципом генерации ударных волн, при наличии ультразвуковой и рентгеновской систем наведения. ДЛТ выполнялась без обезболивания, в щадящем режиме, при этом 76% импульсов проведено в низкоэнергетическом режиме.

Полная фрагментация камня до размеров фрагментов менее 2-3 мм достигнута у 298 (93,13%) больных 1-й группы и у 300 (93,17%) пациентов 2-й группы ($p > 0,05$). Частичная дезинтеграция произошла у 19 (5,94%) больных 1-й группы и у 19 (5,90%) пациентов 2-й группы ($p > 0,05$).

По возрасту, полу, клиническому течению болезни, размерам и локализации камней, степени инфицирования мочевыводящих путей, методике выполнения ДЛТ и результатам фрагментации камня больные 1-й и 2-й групп не различались между собой (табл. 1).

После ДЛТ осуществляли наблюдение за больными, проводя все исследования в динамике. Сроки отхождения фрагментов конкрементов определяли по УЗИ (ежедневно или через день) и рентгенологически (по показаниям). После выписки из стационара за больными осуществлялось диспансерное наблюдение в поликлинике с контрольным обследованием через 3 мес (т. е. после завершения курса лечения Канефроном Н) и через 1 год (отдаленные результаты лечения).

Влияние Канефрона Н на результаты ДЛТ оценено по следующим критериям:

Таблица 1. Исходная характеристика больных МКБ, параметры ДЛТ и эффект разрушения камня			
Показатели	Основная группа (n=320)	Группа сравнения (n=322)	Уровень значимости, p
Средний возраст больных, лет	43,2±4,8	44,2±4,9	>0,05
Число мужчин	152 (47,5%)	155 (48,1%)	>0,05
Локализация камней: лоханка чашечка	133 (41,6%) 32 (10%)	135 (41,9%) 30 (9,4%)	>0,05 >0,05
Верхняя треть мочеточника	60 (18,7%)	61 (18,9%)	>0,05
Средняя треть мочеточника	48 (15%)	50 (15,5%)	>0,05
Нижняя треть мочеточника	47 (14,7%)	46 (14,3%)	>0,05
Размеры камня почки, см	1,5±0,2	1,5±0,3	>0,05
Размеры камня мочеточника, см	0,75±0,1	0,73±0,1	>0,05
Боли в пояснице, число больных	320 (100%)	322 (100%)	>0,05
Лейкоцитурия, число больных	208 (65%)	206 (64%)	>0,05
Бактериурия, число больных	131 (40,9%)	127 (39,4%)	>0,05
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	90±4	88±4	>0,05
Клубочковая фильтрация, мл/мин	73,8±4,8	72±4,9	>0,05
Суточный диурез, мл	1190±69	1211±65	>0,05
pH мочи	5,7±0,5	5,8±0,5	>0,05
Число сеансов ДЛТ на один камень	1,26±0,2	1,24±0,2	>0,05
Среднее число импульсов на камень почки	1419±140	1401±138	>0,05
Среднее число импульсов на камень мочеточника	1682±170	1698±174	>0,05
Полная фрагментация камня, число больных	298 (93,13%)	300 (93,17%)	>0,05
Частичная фрагментация камня, число больных	19 (5,94%)	19 (5,90%)	>0,05

Таблица 2. Динамика числа лейкоцитов в 1 мл мочи у больных 1-й и 2-й групп до и после ДЛТ			
Срок исследования	Число лейкоцитов в 1 мл мочи		Уровень значимости, p
	1-я группа	2-я группа	
До ДЛТ	12820±450	12090±360	>0,05
Через 5 суток после ДЛТ	5051±210	14280±385	<0,01
Через 3 месяца после ДЛТ	1998±125	6088±290	<0,01

Таблица 3. Показатели функции почек у больных обеих групп до и после ДЛТ (числитель – основная группа, знаменатель – группа сравнения)			
Показатели	До ДЛТ	Через 5 суток	Через 3 месяца
Суточный диурез	1190±69 1211±65	1702±95 1450±66	1655±80 1395±76
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	90±4 88±4	99±5 114±9	80±4 87±4
Клубочковая фильтрация, мл/мин	73,8±4,8 72,0±4,9	74,4±5,0 67,1±6,2	82,0±4,8 74,0±5,0
Процент больных с протеинурией, %	65,0 64,0	65,9 99,4	7,8 31,7
pH мочи	5,7±0,5 5,8±0,5	6,2±0,4 5,9±0,6	6,5±0,4 5,9±0,5

- наличие полной элиминации фрагментов камня через 5 сут и 90 сут после ДЛТ;
- число больных с почечной коликой и «каменной дорожкой» в мочеточнике после ДЛТ;
- наличие инфекционно-воспалительных и других осложнений после ДЛТ;
- наличие послеоперационной лейкоцитурии и бактериурии;
- средний послеоперационный койко-день и средний срок реабилитации больных с восстановлением трудоспособности;
- наличие рецидива МКБ в течение 1 года после ДЛТ.

Статистическая обработка показателей проводилась с помощью программы Statistica 6.0. При создании базы данных использовался редактор Microsoft Excel. Достоверность различий между показателями оценивалась по t-критерию Стьюдента. Результаты исследования признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включено 642 больных МКБ с камнями почек и мочеточников

(из них 307 мужчин) в возрасте от 20 до 75 лет (средний возраст 43,7 года), которым была выполнена ДЛТ. Больные методом случайных чисел были разделены в две группы. В 1-й (основной) группе 320 больных за сут до ДЛТ и в течение 90 сут после нее ежедневно получали препарат Канефрон® Н (Bionorica SE, Германия) в дозе по 2 драже 3 раза в сутки перорально.

У 322 пациентов 2-й (контрольной) группы проводилась ДЛТ со стандартной послеоперационной терапией (увеличение потребляемой жидкости, усиление двигательной активности, спазмолитики по показаниям).

Субъективно больные 1-й группы, получающие Канефрон® Н, в первые дни после ДЛТ чувствовали себя лучше, чем больные группы сравнения. Несмотря на одинаковый процент дезинтеграции камней во время ДЛТ в наблюдаемых группах (93,1%), сроки освобождения почек и мочевыводящих путей от раздробленных фрагментов значительно различались. В 1-й группе больных

Продолжение на стр. 26.

Влияние растительного препарата Канефрон® Н на результаты дистанционной ударно-волновой литотрипсии

Продолжение. Начало на стр. 25.

на фоне приема Канефрона Н через 5 сут после ДЛТ полное освобождение почек и мочевыводящих путей от фрагментов камней зафиксировано у 262 (81,9%), а во 2-й группе — только у 210 (65,2%) больных. Разница между показателями статистически значима ($p < 0,05$).

Через 3 мес после ДЛТ (т. е. после завершения курса лечения Канефроном Н) полное освобождение мочевыводящих путей от фрагментов камней наступило у 298 (93,1%) больных основной группы (т. е. у всех пациентов, у которых при ДЛТ удалось добиться полной дезинтеграции камня) и у 252 (78,3%) больных группы сравнения. При этом во 2-й группе элиминации фрагментов добивались с большими усилиями (дополнительные сеансы ДЛТ, установка в мочеточник катетера или стента, дополнительная контактная уретеролитотрипсия дорожки фрагментов и др.), а у 48 больных полностью дезинтегрированные путем ДЛТ фрагменты камней так и не отошли из мочевыводящих путей, в большинстве случаев в последующем став ядром нового камнеобразования.

В основной группе, благодаря применению Канефрона Н, фрагменты камня отходили, как правило, безболезненно; приступы почечной колики отмечены только у трех (0,9%) больных. В группе сравнения почечная колика отмечена у 44 (13,7%) пациентов ($p < 0,01$). Это потребовало большого расхода наркотических и ненаркотических анальгетиков для купирования болевого приступа у больных группы сравнения.

«Каменная дорожка» в тазовом отделе мочеточника наблюдалась у 7 (2,2%) больных 2-й группы и отсутствовала у больных 1-й группы.

Острый пиелонефрит, обусловленный обструкцией тазового отдела мочеточника фрагментами камней, развился у четырех (1,2%) больных второй группы и лишь у одного (0,3%) пациента основной группы.

Общее количество осложнений в ближайшем (стационарном) периоде после ДЛТ составило только 1,2% в 1-й группе и 17,1% в группе сравнения ($p < 0,01$). Таким образом, благодаря применению Канефрона Н осложнения после ДЛТ удалось уменьшить на 15,9%, что является весьма существенным.

Все возникшие после ДЛТ осложнения купированы консервативно. Тем не менее во 2-й группе больных, в связи с большой частотой «каменных дорожек» в мочеточнике, острого обструктивного пиелонефрита и почечных колик, потребовалось проведение дополнительных инвазивных вмешательств (катетеризации мочеточника и установка катетера-стента в мочеточник), что увеличило нагрузку на медперсонал и потребовало дополнительной эксплуатации дорогостоящей техники и оборудования.

Большое количество ближайших осложнений ДЛТ во 2-й группе удлинило средний койко-день в этой группе больных. Он составил $9,8 \pm 0,8$ и оказался на 63,3% дольше, чем в 1-й группе ($6,0 \pm 0,5$) ($p < 0,05$).

Поскольку после выписки больных из стационара они сразу приступали к работе, средние сроки реабилитации пациентов и восстановления

трудоспособности составили $9,8 \pm 0,8$ суток во 2-й группе и $6,0 \pm 0,5$ суток в 1-й группе.

Риск острого пиелонефрита после ДЛТ связан не только с возможной обструкцией мочеточника фрагментами разрушенного камня, но и с выходом микроорганизмов из глубоких слоев разрушенного конкремента в просвет мочевыводящих путей. Мы изучили динамику лейкоцитурии, среднего числа лейкоцитов в 1 мл мочи и динамику бактериурии до ДЛТ и в сроки 5 и 90 сут после ДЛТ (рис. 1, 2, табл. 2).

Во 2-й группе, в которой больным не проводилась фитотерапия, через 5 сут после ДЛТ установлено увеличение числа больных с лейкоцитурией (223 чел.; 69,3%), повышение среднего числа лейкоцитов в 1 мл мочи до 14280 ± 385 и увеличение числа больных с бактериурией (138 чел.; 42,9%). Постепенная элиминация фрагментов камня, в том числе инфицированных, и улучшение уродинамики способствовали уменьшению числа больных с лейкоцитурией и бактериурией, но даже через 3 мес после ДЛТ в этой группе лейкоцитурия сохранялась у 102 (31,7%) больных, а бактериурия — у 61 (18,9%).

Иная картина была в основной группе больных, где уже через 5 сут после ДЛТ число больных с лейкоцитурией и бактериурией значительно уменьшилось и составило соответственно 49,1% и 25,0%, а число лейкоцитов в 1 мл мочи снизилось до 5051 ± 210 . Полученные результаты обусловлены антимикробным и противовоспалительным эффектом Канефрона Н, который получали данные больные. Через 90 сут у подавляющего большинства пациентов основной группы произошла санация мочевыводящих путей: бактериурия сохранилась лишь у 3 (0,9%) больных; лейкоцитурия — у 8 (2,5%), а среднее число лейкоцитов в 1 мл мочи нормализовалось.

Указанные выше положительные сдвиги, произошедшие под влиянием Канефрона Н, явились не только профилактикой инфекционно-воспалительных осложнений ДЛТ и МКБ. Это также может препятствовать образованию новых конкрементов, т. е. снизить риск рецидивов МКБ.

Наряду с другими факторами быстрого отхождению фрагментов камней у большинства больных основной группы способствовало значительное повышение у них суточного диуреза, который в среднем составил 143% от исходного уровня через 5 сут и 139,1% от исходного уровня к 90 сут после ДЛТ. Это произошло под влиянием Канефрона Н, обладающего сильным диуретическим эффектом (табл. 3). Суточный диурез у больных основной группы повысился более значительно ($p < 0,01$), чем у больных контрольной группы, где использовалась рутинная водная нагрузка.

В исследовании было выявлено некое нефропротекторное действие Канефрона Н. Любая ДЛТ приводит к минимальному стресс-ущибу почечной паренхимы. Однако Канефрон® Н, обладающий нефропротекторным действием, несколько уменьшал неблагоприятное воздействие ударных волн на паренхиму почек.

Во 2-й группе через 5 сут после ДЛТ несколько снижалась клубочковая фильтрация, незначительно возрастало среднее

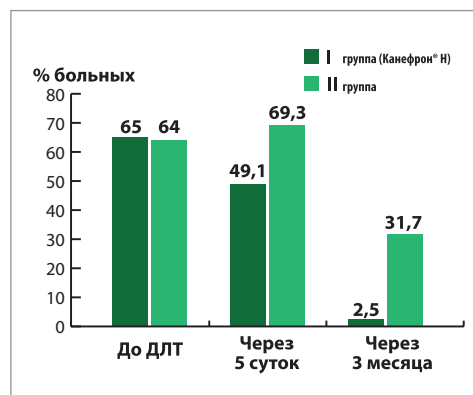


Рис. 1. Динамика лейкоцитурии у больных обеих групп до и после ДЛТ
I – 1-я группа больных, II – 2-я группа.

содержание креатинина сыворотки крови, и практически у всех больных отмечена протеинурия. Изменения этих показателей у больных основной группы были менее выражены, а через 90 сут отмечено снижение уровня креатинина сыворотки крови, возрастание клубочковой фильтрации и значительное снижение числа больных с протеинурией по сравнению с исходным уровнем до ДЛТ (табл. 3).

Важно, что регулярный трехмесячный прием Канефрона Н поддерживал рН мочи в оптимальных пределах — от 6,2 до 6,5. При данных значениях рН создаются наиболее благоприятные условия для метафилактики МКБ.

Диспансерное наблюдение за больными показало, что при сроке наблюдения 1 год после ДЛТ рецидив камней почек и мочеточников в 1-й группе наблюдался лишь у 9 (2,8%) больных, а во 2-й группе был зафиксирован у 21 (6,5%) больного, т. е. отмечен в 2,3 раза чаще.

Канефрон® Н хорошо переносится. В основной группе ни у одного пациента признаков непереносимости, побочных эффектов и осложнений при приеме Канефрона Н не отмечено.

Обсуждение

Наше исследование дополняет и углубляет сведения о благоприятном действии Канефрона Н на больных, подвергнутых ДЛТ. Так, А.В. Амосов и соавт. отмечают, что к моменту выписки из стационара после ДЛТ полное отхождение фрагментов камня без проведения литокинетической терапии отмечается лишь у 28,1% больных. Назначение после ДЛТ Канефрона Н приводило к значительной стимуляции литокинеза: в течение 5 сут после ДЛТ фрагменты камней почек отходили у 72,7% больных, верхней трети мочеточника — у 71,4%, нижней трети мочеточника — у 90%. По мнению указанных авторов, это обусловлено комплексным спазмолитическим и диуретическим действием препарата и его другими эффектами, в частности уменьшением отека слизистой мочеточника под влиянием противовоспалительного действия препарата.

А.И. Неймарк и И.В. Каблова изучали содержание щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и других ферментов в моче и установили, что ДЛТ оказывает прямое повреждающее действие на канальцевый аппарат почки с повышением проницаемости клеточных мембран, что подтверждается резким повышением активности изучаемых ферментов в ближайшее время после ДЛТ. При проведении ДЛТ больным, которые получали Канефрон® Н, уровень ферментов

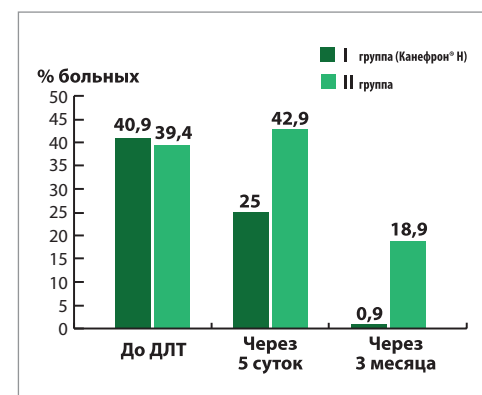


Рис. 2. Динамика бактериурии у больных обеих групп до и после ДЛТ
I – 1-я группа больных, II – 2-я группа

повышался незначительно и в течение нескольких суток после ДЛТ приходил в норму, что доказывает нефропротекторное действие Канефрона Н. Таким образом, назначение Канефрона Н способствует защите почки от повреждающего действия ударных волн.

Ю.Г. Аляев и соавт. придают большое значение антимикробному и противовоспалительному действию Канефрона Н, назначаемому после ДЛТ. Благодаря Канефрону Н в основной группе больных после ДЛТ лейкоцитурия купировалась через 7 сут у 90% пациентов, в то время как в группе сравнения только у 42%. Назначение Канефрона Н является профилактикой развития инфекционно-воспалительных осложнений ДЛТ, в частности острого пиелонефрита. С.Н. Калинина и соавт. назначали Канефрон® Н до и после выполнения ДЛТ и отметили, что у больных основной группы за 60 сут происходило исчезновение лейкоцитурии у 82,6% больных и ликвидация бактериурии у большинства пациентов.

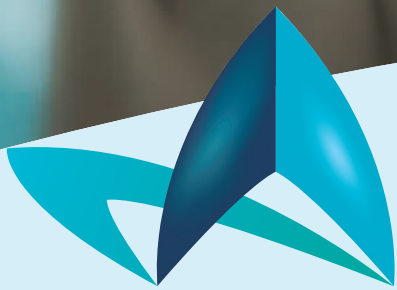
Ю.Г. Аляев и соавт. изучали роль Канефрона Н в метафилактике МКБ. Оказалось, что трехмесячная терапия этим препаратом после ДЛТ способствует снижению концентрации мочевой кислоты в крови и моче, снижению гиперкальциемии и нормализует рН мочи, поддерживая его на уровне 6,2–6,8, что препятствует выпадению кристаллов солей в осадок.

Заключение

Полученные результаты подтверждают эффективность препарата Канефрон® Н в лечении больных МКБ в период и после проведения ДЛТ. Происходит более быстрая и полная элиминация фрагментов разрушенного камня из мочевыводящих путей по сравнению с больными группы сравнения. Препарат снижает частоту возникновения почечной колики и риск формирования «каменной дорожки» в мочеточнике после ДЛТ. Канефрон® Н эффективен в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений ДЛТ, снижая степень лейкоцитурии и бактериурии. Уменьшается общее количество осложнений после ДЛТ, на 63,3% сокращаются сроки лечения. Трехмесячный прием Канефрона Н играет положительную роль в метафилактике МКБ, в 2,3 раза сокращая число рецидивов камней почек и мочеточников. Препарат Канефрон® Н хорошо переносится больными и не имеет побочных эффектов.

Список литературы находится в редакции.

Экспериментальная и клиническая урология.
2015, № 3



Везомні

соліфенацин/тамсулозин

ПОДВІЙНА СИЛА В ОДНІЙ ТАБЛЕТЦІ*



*комбінована дія двох препаратів (соліфенацину і тамсулозину) в 1 таблетці

Коротка інформація про лікарський засіб ВЕЗОМНІ. **Склад:** діючі речовини: соліфенацину сукцинат, тамсулозину гідрохлорид; 1 таблетка містить соліфенацину сукцинату 6 мг, що відповідає 4,5 мг соліфенацину, та тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг, що відповідає 0,37 мг тамсулозину. **Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в урології.** Альфа-адреноблокатори. **Код АТХ** G04C A53. **Показання.** Лікування симптомів наповнення сечового міхура (імперативні позиви до сечовипускання, більш часте сечовипускання) від середнього до важкого ступеня і симптомів спорожнення сечового міхура (обструктивних симптомів), пов'язаних з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ) у чоловіків, у яких неефективна монотерапія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин. Гемодіаліз. Тяжка печінкова недостатність. Тяжка ниркова недостатність, при якій застосовують потужні інгібітори цитохрому Р450 (СYP) 3A4, наприклад кетоконазол. Помірні порушення функції печінки, при яких також застосовують потужні інгібітори СYP3A4, наприклад кетоконазол. Тяжкі шлунково-кишкові захворювання (включаючи токсичний мегаколон), міастенія гравіс або закритокутова глаукома та наявність ризиків розвитку цих захворювань. Наявність в анамнезі ортостатичної гіпотензії. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі чоловіки, включаючи чоловіків літнього віку. Приймати внутрішньо 1 таблетку лікарського засобу Везомні (6 мг/0,4 мг) 1 раз на день незалежно від прийому їжі. Максимальна добова доза лікарського засобу Везомні становить 1 таблетку (6 мг/0,4 мг). Таблетки необхідно приймати цілими, не розжовувати та не подрібнювати. **Побічні реакції.** Лікарський засіб Везомні може спричинити антихолінергічні побічні реакції легкого та середнього ступеня тяжкості. Найчастішими побічними реакціями були сухість у роті (9,5%), запор (3,2%) та диспепсія (включаючи біль в животі, 2,4%). Часто відмічалися інші побічні реакції, такі як запаморочення (включаючи головокружіння, 1,4%), затуманення зору (1,2%), втома (1,2%) і порушення еякуляції (включаючи ретроградну еякуляцію, 1,5%). Найсерйознішою побічною реакцією на препарат, яка спостерігалася під час лікування Везомні при проведенні клінічних досліджень була гостра затримка сечовипускання (0,3%, нечасто). З боку шкіри та підшкірної клітковини. Свербіж (0,3%, нечасто). Також можливі побічні реакції, які спостерігалися для окремих діючих речовин: соліфенацин і тамсулозин. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України, на <http://www.driz.kiev.ua/>.

Інформація для фахівців охорони здоров'я, що розповсюджується на спеціалізованих заходах
ТОВ «Астеллас Фарма». 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, оф. 41, тел. (044) 490-68-25, факс (044) 490-68-26

 **astellas**
Світло, що веде до життя

Длительнодействующий активатор рецепторов эритропоэтина (CERA) у пациентов с диализзависимой ХБП: объединенные данные исследований III фазы

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) часто развивается анемия. Тяжелая анемия снижает качество жизни, повышает риск сердечнососудяльных событий и смерти. Соответственно, коррекции анемии отводится центральная роль в ведении таких больных, при этом лечение препаратами железа и эритроэстимулирующими агентами (ЭСА) входит в стандарты терапии пациентов, находящихся на диализе. Терапевтическими целями являются коррекция анемии и поддержание стабильных уровней гемоглобина; к дополнительным задачам относятся снижение дозы и периодичности введения ЭСА.

Недавний систематический обзор с метаанализом ран-домизированных исследований у пациентов с ХБП, охвативший данные 12 тыс. участников 40 исследований, показал, что эпоэтины обладают сопоставимой эффективностью в профилактике гемотрансфузий и имеют

преимущество по сравнению с плацебо, а также что все ЭСА являются безопасными в популяции пациентов с ХБП.

Несмотря на хорошо обозначенные терапевтические цели, поддержание Hb в оптимальном диапазоне является непростой задачей у больных ХБП, что обусловлено

негативным влиянием на результаты лечения ряда факторов, включая статус железа, сопутствующие заболевания и др. По сравнению с короткодействующими ЭСА длительнодействующий активатор рецепторов эритропоэтина (метоксополиэтиленгликоль-эпоэтин альфа, CERA; препарат Мирцера®, Roche) обладает длительным временем полужизни (134 ч), относительно низкой связывающей аффинностью к рецептору эритропоэтина и низким системным клиренсом; это позволяет вводить препарат один раз в месяц и значительно повышает удобство лечения для пациентов. Эффективность и безопасность CERA были продемонстрированы в исследованиях II и III фазы.

Целью настоящего анализа было установить, зависят ли эффективность и безопасность CERA от факторов сердечнососудяльного риска, пола, возраста пациентов и определенных в протоколе целевых уровней Hb.

Материалы и методы

Для анализа использовались данные 13 исследований со схожим дизайном, проведенных в период 2007–2011 гг. Критериями включения были возраст ≥ 18 лет; хроническая анемия почечного происхождения; концентрация Hb в целевом диапазоне; адекватный статус железа (трансферрин сыворотки >100 нг/мл и насыщение трансферрина $>20\%$ или гипохромные эритроциты $<10\%$); длительная поддерживающая терапия ЭСА в стабильных дозах; регулярный диализ в последние 3 мес. Критерии исключения — значимое острое или хроническое кровотечение либо переливание эритроцитарной массы в последние 8 нед; гемоглобинопатия или гемолиз; активное злокачественное новообразование; дефицит витамина B₁₂ либо фолиевой кислоты; тромбоциты $>500 \times 10^9/\text{л}$ или $<100 \times 10^9/\text{л}$; неконтролируемая гипертензия; инфаркт миокарда, инсульт, тяжелая/нестабильная ишемическая болезнь сердца; тяжелая болезнь печени; тяжелая застойная сердечная недостаточность.

Пациенты с диализзависимой ХБП и анемией, получавшие ЭСА 1–3 р/нед, на протяжении 4–8 нед находились под наблюдением, во время которого средние концентрации Hb поддерживались в нижнем или верхнем целевом диапазоне (10–12 или 10,5–13 г/л соответственно). Затем начиналась 16-недельная терапия CERA 1 р/мес с титрацией дозы и последующим наблюдением в течение 8 нед (в этот период введение CERA 1 р/мес продолжали в стабильной дозе).

Помимо целевого уровня Hb, подгруппы пациентов формировались на основании исходного уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP; $<5000/\geq 5000$ нг/мл), пола (мужчины/женщины), возраста ($<65/\geq 65$ лет) и наличия факторов сердечнососудяльного риска (диабет / кардиальные факторы / сосудистые факторы / без факторов риска).

Стартовая доза CERA (Мирцера®, Roche) выбиралась на основании последней дозы предшествующего ЭСА: эпоэтин <8000 МЕ или дарбэпоэтин альфа <40 мкг = CERA 120 мкг (125 мг в исследовании ML20572); эпоэтин 8000–16000 МЕ или дарбэпоэтин альфа 40–80 мкг = CERA 200 мкг; эпоэтин >16000 МЕ или дарбэпоэтин альфа >80 мкг = CERA 360 мкг.

Конечными точками, характеризующими эффективность, были концентрация Hb; флуктуация Hb; доля пациентов, у которых поддерживалась стабильность уровня Hb (изменение Hb $\leq 1,0$ г/л от скрининга до периода наблюдения или поддержание в целевом диапазоне); требуемая доза CERA и количество изменений дозы.

Безопасность оценивали по общей частоте неблагоприятных событий (НС), а также по частоте тяжелых НС, кардиальных НС, тяжелых кардиоваскулярных НС, тромбозэмболических осложнений, гипертензивных НС и сосудистых НС без гипетензии.

Результаты

В анализ включили 2060 пациентов (средний возраст — $60,6 \pm 15,6$ года; 57,6% мужчин) — участников 13 исследований.

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. Діюча 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 еритропоетину 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 шкірно (п/ш) чи внутрішньовенно (в/в) з метою підвищення рівня гемоглобіну не вище 12 г/дл (7,45 ммоль/л). Пациентам, які не отримують гемодіаліз, рекомендується підшкірне введення з метою уникнення пункцій 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 тижневих періодів. При виникненні такої ситуації слід відкоригувати дозу препарату Мирцера®. Для пацієнтів, які не отримують діаліз, рекомендована початкова доза становить 1,2 мкг/кг маси тіла 1 раз на місяць під шкірно з метою досягнення рівня гемоглобіну вище 10 г/дл (6,21 ммоль/л). Альтернативно, можливе призначення рекомендованої початкової дози 0,6 мкг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні під шкірно або внутрішньовенно пацієнтам, які отримують діаліз, та пацієнтам, які не отримують діаліз. При прирості 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 зникається приблизно на 0,35 г/дл (0,22 ммоль/л) на тиждень. Корекція дози препарату не повинна проводитися частіше одного разу на місяць. Пациентам, 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. Пациенти, які на даній час отримують лікування засоби, стимулюючи миеритропоєз. Початкової дози препарату Мирцера®

Тижнева доза дарбэпоетину альфа (мкг/тиждень), яка застосовувалася раніше підшкірно або внутрішньовенно

<40
40–80
 >80

Тижнева доза эпоетину (одиниць/тиждень), яка застосовувалася раніше підшкірно або внутрішньовенно

<8000
8000–16000
 >16000

Місячна доза (мкг/1 раз на місяць) препарату Мирцера® при підшкірному або внутрішньовенному введенні

120
200
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). Головини, біль, макуло-папульозні 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 ступеня тяжкості. Ці побічні реакції можуть бути обумовлені супутніми захворюваннями. Тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів менше $100 \times 10^9/\text{л}$) 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 використовувати протягом цього періоду, який не повинен перевищувати 1 місяць. Умови випуску. За рецептом.

Література:

1. Michael Jarsch et al. Pharmacology 2008;81:63–69. 2. B. 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 УКРАЇНА» 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

Основними причинами ХБП були артеріальна гіпертензія (28%), сахарний діабет (21%), гломерулонефрит (19%). У 73% пацієнтів присутствовал як мінімум один отягощаючий фактор або захворювання, частіше всего судинні розлади (68%) і порушення метаболізму/живлення (38%). Більшість пацієнтів (81%) на момент скринінгу отримували епоетин альфа або бета.

Середній рівень гемоглобіна в період титрації склав 11,7 г/дл, в період спостереження – 11,4 г/дл.

В загальній популяції пацієнтів стабільна концентрація Нб підтримувалася на протязі всіх періодів дослідження з флуктуаціями приблизно 0,5 г/дл в період спостереження. Стабільність Нб в відповідності з визначенням кінцевої точки (зміна Нб $\pm 1,0$ г/дл від скринінгу до періоду спостереження або підтримання в цільовому діапазоні) зберігалася у більшості пацієнтів всіх підгруп (рис. 1).

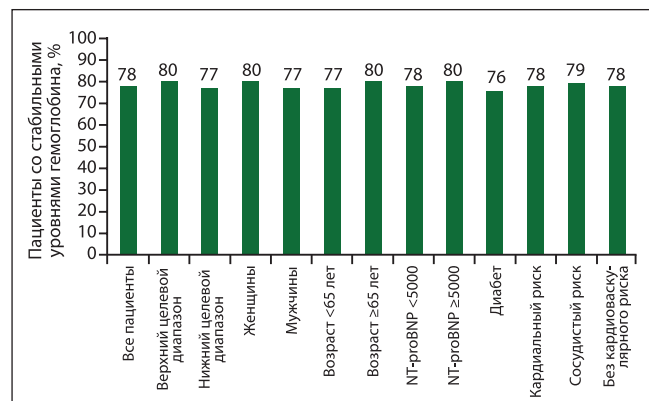


Рис. 1. Доля пацієнтів со стабільними рівнями гемоглобіна в різних підгрупах

Середня доза CERA склала 133,4 мкг в період титрації і 131,3 мкг в період спостереження. Зміна дози потребувалося 37,4 і 18,0% пацієнтів во время титрації і спостереження відповідно.

Середня різниця в досягнутому рівні Нб в підгрупах нижнього і верхнього цільового діапазона склала 0,4 г/дл ($p < 0,0001$) (рис. 2). Флуктуації Нб були вище в підгрупі верхнього діапазона (0,50 vs 0,46; $p = 0,001$), однак по стабільності Нб підгрупи не відрізнялися. Пацієнтам

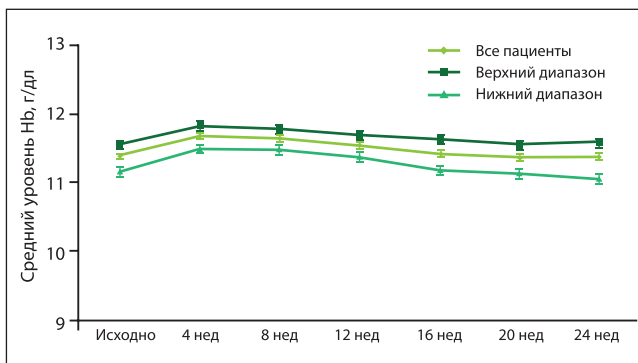


Рис. 2. Динаміка середніх рівнів гемоглобіна в трьох групах в залежності від цільового рівня гемоглобіна

в підгрупі нижнього цільового діапазона вимагалася значно нижча доза CERA (124,7 vs 136,9 мкг; $p < 0,001$).

По всіх кінцевих точках, характеризуючим ефективність, підгрупи чоловіків і жінок статистично не відрізнялися.

В вікових підгрупах (<65 і ≥65 років) досягнуті концентрації Нб, стабільність Нб, кількість змін доз і доза CERA були порівнюваними; в той же час у пацієнтів молодше 65 років флуктуація Нб була вище (0,51 vs 0,45 г/дл; $p < 0,001$).

Пацієнти двох підгруп NT-proBNP не відрізнялися за показателями концентрації, флуктуації, стабільності Нб і кількості змін доз, однак в групі з ісходно нижчим NT-proBNP доза CERA була значно нижчою (124,3 vs 138,0 мкг; $p = 0,002$). Крім того, в підгрупі нижнього NT-proBNP спостерігалося декілька більш високих статусів заліза і значно нижчий індекс резистентності до ЕКА (благоприятний ознак).

Ефективність CERA не залежала від факторів кардіоваскулярного ризику. Разом з тим у пацієнтів без факторів ризику було місце значно нижчою флуктуацією Нб (0,46 vs 0,51 г/дл; $p = 0,01$), тенденція до меншого кількості змін доз, більш низькі рівні СРБ і NT-proBNP і більш високий індекс резистентності.

В старшій віковій підгрупі (≥65 років) порівняно з пацієнтами молодше 65 років відмічалися більш висока частота всіх НС (72,0 vs 59,4%; $p < 0,001$),

тяжких НС (30,8 vs 20,0%; $p < 0,001$), кардіальних НС (8,7 vs 4,7%; $p < 0,001$) і тромбоемболічних НС (3,4 vs 1,3%; $p = 0,003$). Крім того, більш висока частота НС зафіксована при ісходно більш високому рівні NT-proBNP і у пацієнтів з факторами кардіоваскулярного ризику. Високі рівні СРБ асоціювалися з підвищеною частотою тяжких, судинних і тромбоемболічних НС.

В цілому всі вищеприведенні статистично значимі відмінності були в числовому вираженні несуттєвими і, скоріше за все, не мали клінічного значення. У пацієнтів всіх підгруп підтримувалася стабільність Нб, середня флуктуація склала близько 0,5 г/дл. Ці результати згодні з даними попередніх досліджень, продемонструвавши високу ефективність, хорошу переносимість і безпечний профіль безпеки CERA.

Висновки

CERA в режимі введення один раз в місяць підтримує стабільні концентрації гемоглобіна во всіх підгрупах пацієнтів з хронічною анемією ниркового походження, знаходячись на діалізі і переведених на підтримуючу терапію короткодіючими ЕКА, включаючи хворих з факторами ризику. Пацієнтам з рівнями гемоглобіна в верхньому і нижньому цільовому діапазоні і хворим з високими і низкими ісходними рівнями NT-proBNP вимагалися різні дози CERA. Профіль безпеки CERA був очікуваним во всіх підгрупах пацієнтів; будь-які підвищення побічних ефектів були пов'язані не з досліджуванним препаратом, а з супутніми факторами ризику.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття публікується в скороченні.

Locatelli F., Choukroun G., Truman M. et al. Once-Monthly Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) in Patients with Hemodialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: Pooled Data from Phase III Trials Adv Ther 2016; 33: 610-625.

Переклад з англ. **Алексей Терещенко**



НОВИНИ

ПСА-тестування може надавати хибні результати

Кількість випробувань ПСА-тестів, замовлених у США для скринінгу чоловіків з приводу раку простати (РП), не змінилася за останні роки, попри нові керівні принципи, згідно з якими чоловіки не повинні використовувати ці дослідження.

Дослідники проаналізували інформацію більш ніж 275 тис. людей, які відвідали Університет Техасу Південно-західного медичного центру у 2010-2015 рр. Учені намагалися прослідкувати, чи змінилася кількість тестів ПСА після 2012 р., коли уряд США не рекомендував робити скринінг РП із використанням ПСА-тесту, незалежно від віку чоловіків.

Тестування, яким є аналіз крові, виявилось недостатньо надійним при встановленні діагнозу РП у чоловіків, які мали його, а також давало занадто багато хибних позитивних результатів у чоловіків, які його не мали, – такий висновок зробила цільова група уряду США.

У дослідженні вчені вивчили електронні медичні записи пацієнтів і виявили більше ніж 63 тис. ПСА-тестувань, замовлених протягом періоду дослідження. Вони з'ясували, що кількість тестів, замовлених на рік, була однаковою до і після анонсу нових керівних принципів у 2012 р.

Деякі попередні дослідження показали, що у 2012 р. рекомендація викликала великі зміни в скринінгу раку простати, але ці висновки були засновані на дослідженнях, які можуть бути не настільки точними, як електронні медичні записи, вважають дослідники.

Випробування ПСА має на меті дослідити рівні ПСА у крові. Аномально високі рівні ПСА можуть означати, що в людини РП, проте не завжди.

Цільова група рекомендувала не використовувати тестування ПСА, оскільки шкода від нього перевищує потенційну користь. Потенційну шкоду тестування включають у себе хибні результати, які можуть призвести до неспокою, непотрібних подальших тестів та «надлишкового лікування». Це «надлишкове лікування», у свою чергу, також може мати побічні ефекти, такі як еректильна дисфункція, нетримання сечі, проблеми з контролем кишечника.

Не всі організації рекомендують відмовитися від тестування ПСА. Американське товариство раку рекомендує чоловікам провести дискусію зі своїм лікарем з приводу проведення скринінгу ПСА у віці 50 років, якщо вони перебувають у групі ризику щодо виникнення РП, а у віці від 40 до 45 років – якщо вони мають сімейну історію РП. Більшість випадків РП з'являється вже після 60 років.

Hutchinson R., Akhtar A., Haridas J. et al. Testing and referral patterns in the years surrounding the US Preventive Services Task Force recommendation against prostate-specific antigen screening. Cancer. 2016 Sep 22.

Спорт покращує еректильну функцію

Існує багато доказів, що спорт сприяє підвищенню еректильної функції (ЕФ) чоловіків, але автори нового дослідження запевнили, що раніше ніхто не зважав на всі відомі докази в цілому.

«Цей сексуальний розлад може значно погіршити якість життя, але ним часто нехтують у клінічній практиці», – вважають дослідники на чолі з доктором Андре Сільва з Університету Порту в Португалії.

Дійсно, ця тема є дуже важливою, адже на еректильну дисфункцію (ЕД) страждають біля 8% чоловіків у віці 20-30 років та приблизно 37% чоловіків, яким не виповнилося й 70.

Для своєї роботи вчені вивчили результати 7 досліджень, проведених у 2004-2013 рр. Загалом вони включили 505 осіб (середній вік – 43-69 років), період обстеження яких становив від 8 тижнів до 2 років. 292 особи мали виконувати фізичні вправи, 213 чоловіків спортом не займалися.

ЕФ була виміряна за допомогою Міжнародного індексу ЕФ. Значення варіювали в межах від 5 до 25. Чоловіки без ЕД мають оцінки від 22 до 25, найбільш важкий ступінь дисфункції вимірюється балами між 5 і 7.

Загалом люди, які тренувалися, мали збільшити свої бали в середньому на 3,85 пункту, в порівнянні з чоловіками, які не займалися спортом.

Серед чоловіків з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, ішемічної хвороби серця або видалення простати, будь-який тип вправ сприяв поліпшенню показників ЕФ. Фізичні вправи також можуть бути використані окремо або в поєднанні з препаратами для лікування ЕД.

Silva A.B., Sousa N., Azevedo L.F., Martins C. Physical activity and exercise for erectile dysfunction: systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. Published Online First 5 October 2016.

Насичені жири впливають на розвиток раку простати

Автори дослідження на чолі з Еммою Аллот, кандидатом технічних наук, доцентом харчування Університету Північної Кароліни в Чапел-Хілл, повідомляють, що насичені жири зазвичай містяться в продуктах тваринного походження, включаючи м'ясо і молочні продукти. Кількість цих жирів впливає на рівень холестерину в крові, що, у свою чергу, пов'язано з розвитком РП в епідеміологічних і лабораторних дослідженнях.

Таким чином, команда досліджувала можливий зв'язок насичених жирів та РП, використовуючи дані 1854 чоловіків з проекту РП Північної Кароліни, у яких нещодавно було діагностовано РП.

До цієї когорти увійшов 321 чоловік з «дуже агресивним» РП. Решта чоловіків, із середнім та низьким ступенем РП, були використані як референтна група.

Використовуючи вихідну інформацію, зібрану з меню дієти кожного учасника проекту, дослідники обчислили рівень насичених жирів у раціоні кожної людини.

При вторинному аналізі вони також розраховували рівні мононенасичених та поліненасичених жирних кислот, рівні холестерину і трансжирів.

Вчені виявили, що високий загальний рівень насичених жирів збільшує шанси для розвитку агресивного РП. Споживання трансжирів не спричиняло розвитку раку.

Цікаво те, що рівень холестерину був пов'язаний з розвитком раку в білих американців, але в чорних американців такого зв'язку помічено не було.

Таким чином, дослідження підтверджує роль насичених жирів у розвитку РП.

Allott E.H., Arab L., Su L.J. et al. Saturated fat intake and prostate cancer aggressiveness: results from the population-based North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2016 Sep 6. [Epub ahead of print]

Служба новин «ЗУ»

Нефротический синдром в педиатрии

Нефротический синдром (НС) или нефроз, диагностируется при обнаружении нефротической протеинурии (НП), отеков, гиперлипидемии и гипоальбуминемии. НП у взрослых определяется как экскреция белка с мочой $\geq 3,5$ г/сут, у детей этот симптомокомплекс распознается при уровне экскреции белка >40 мг/м²/ч или при значениях индекса белок/креатинин в первой порции утренней мочи $\geq 2-3$ мг/мг.

У детей НС характеризуется наличием НП, отеков, гиперлипидемии и гипоальбуминемии. НП у взрослых диагностируется при экскреции белка $\geq 3,5$ г/сут. В педиатрии применение этой основанной на НП дефиниции НС проблематично в связи с большим диапазоном размеров тела у детей.

Нефротическая протеинурия у детей определяется на основании экскреции белка >40 мг/м²/ч. Поскольку 24-часовой сбор мочи достаточно ненадежен и затруднителен (особенно у маленьких детей), большинство педиатров-нефрологов предпочитают использовать разовый сбор первой утренней мочи для количественного определения экскреции белка по соотношению белок/креатинин.

Анализ образца первой утренней мочи позволяет исключить потенциальное влияние непатологической ортостатической протеинурии, которая могла бы увеличить уровень белка в образце мочи, собранном после активного трудового дня. Значение соотношения белок/креатинин, превышающее 2-3 мг/мг, свидетельствует о НП и коррелирует с результатами 24-часового сбора мочи.

Нефротический синдром представляет собой совокупность клинических симптомов, проявляющихся массивной почечной потерей белка. Таким образом, НС нельзя назвать самостоятельным заболеванием, он представляет собой клиническое проявление разнообразной патологии клубочков. Течение одних заболеваний может быть острым и непродолжительным (постинфекционный гломерулонефрит) или хроническим и прогрессирующим (фокально-сегментарный гломерулосклероз, ФСГС); другим нозологиям свойственно рецидивирующе-ремиттирующее течение (нефротический синдром с минимальными изменениями, НСМИ).

Патологию клубочков, вызывающую НС, как правило, можно классифицировать на первичную и вторичную. Первичный НС, также известный как идиопатический НС (ИНС), ассоциирован с истинным поражением клубочков в почках и не связан с системными заболеваниями. Несмотря на то что более подробная систематизация ИНС основывается на данных гистологического исследования, существует четкая корреляция между клиническими проявлениями и гистопатологическими данными.

Самые разнообразные поражения клубочков можно наблюдать при ИНС: это и НСМИ, и мембранозная нефропатия, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, С3-гломерулонефрит, IgA-нефропатия, диффузная мезангиальная пролиферация и др.

В соответствии с определением вторичный НС развивается при воздействии внешних (по отношению к почке) этиологических факторов. Его причинами являются:

- аутоиммунные и сосудистые заболевания (болезнь Шенлейн-Геноха, системная красная волчанка и антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA)-ассоциированные васкулиты);
- инфекционные заболевания (врожденный сифилис, малярия, вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С);
- злокачественные новообразования;
- влияние факторов окружающей среды и воздействие наркотических веществ (героин, ртуть);
- системные заболевания (сахарный диабет и др.).

НС может быть также следствием генетической патологии. НС новорожденных (развивающийся в первые 3 мес жизни) и врожденный НС (проявляющийся в возрасте 4-12 мес) ассоциирован с мутациями гена нефрина (NPHS1), фосфолипазы С эпсилон-1 (PLCE1), гена-супрессора опухоли Вильямса (WT1). Мутации гена подоцина (NPHS2) связаны с развитием ауто-сомно-доминантной формы семейного ФСГС. Мутации гена α -актинин-4 (ACTN4) и гена TRPC6 ассоциированы с ауто-сомно-доминантной формой семейного ФСГС.

Другие генетические заболевания (синдром ногтей-надколенника или наследственная онихо-артроостеодисплазия, синдром Пирсона, иммуно-костная дисплазия Шимке) также могут протекать с развитием НС.

ИНС дополнительно классифицируют на стероид-чувствительный и стероид-резистентный, поскольку ответ на терапию кортикостероидами имеет высокую корреляцию с гистологическим подтипом заболевания и прогнозом. Одним из самых масштабных исследований НС в педиатрии является Международное исследование заболеваний почек у детей (International Study of Kidney Disease in Children, ISKDC); эта научная работа доказала, что у подавляющего большинства детей преподолжительного возраста с ИНС при проведении биопсии почек обнаруживают НСМИ. Необходимо отметить, что 90% больных НСМИ отвечают на терапию кортикостероидами развитием ремиссии заболевания, тогда как в группе пациентов с ФСГС на назначение кортикостероидов реагирует только 20% детей.

В данной статье рассматривается ИНС, преимущественно его стероид-чувствительная форма (на примере НСМИ). Лечение и прогноз для стероид-резистентного НС (в виде ФСГС у детей) обсуждается кратко. Рассмотрение врожденного и вторичного НС выходит за рамки данной публикации.

Патофизиология

Протеинурия и гипоальбуминурия

Иммунная система. Отличительным признаком ИНС является протеинурия, приводящая к снижению уровня альбумина, циркулирующего в сосудистом русле. Фактор, инициирующий появление протеинурии, в настоящее время точно не известен. Имеются убедительные доказательства того, что иммунные реакции играют существенную роль в патогенезе ИНС.

Способность глюкокортикоидов индуцировать ремиссию ИНС подразумевает вовлеченность иммунной системы, в частности Т-лимфоцитов, в патогенез заболевания. Глюкокортикоиды, опосредуя свое влияние через транскрипционный ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B), оказывают самое разнообразное действие, включая ингибирование синтеза цитокинов, продукции Т-клеток и их пролиферации.

Результаты различных исследований предоставляют новые данные, доказывающие роль Т-клеток в развитии ИНС. У пациентов с ИНС в стадии ремиссии выявлены изменения сигнального пути NF- κ B по сравнению со здоровыми лицами. При рецидиве ИНС активность транскрипции NF- κ B возрастает в отличие от таковой в стадии ремиссии. Имеются также сообщения о развитии ИНС у пациентов с лимфомой Ходжкина (Т-клеточным заболеванием). По данным других наблюдений, у больных ИНС имеет место нарушение регуляции процессов дифференциации Т-клеток в вилочковой железе, а также изменение их субпопуляций по сравнению со здоровыми лицами.

Кроме Т-клеток значительная роль в патогенезе ИНС отводится В-клеткам: недавно опубликованы сообщения о ремиссии ИНС после лечения ритуксимабом, анти-CD20 моноклональным антителом, применение которого приводит к полному исчезновению В-лимфоцитов.

Циркулирующий фактор может играть значимую роль в развитии протеинурии при ИНС. Данный факт подтверждается быстрым развитием протеинурии при рецидиве НС после трансплантации почек и уменьшением выраженности НС у таких пациентов на фоне лечения плазмаферезом, а также индукцией протеинурии у экспериментальных животных плазмой больных ИНС.

Природа этого циркулирующего фактора мало изучена. Различные цитокины и молекулы могут быть вовлечены, в том числе:

- интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-18;

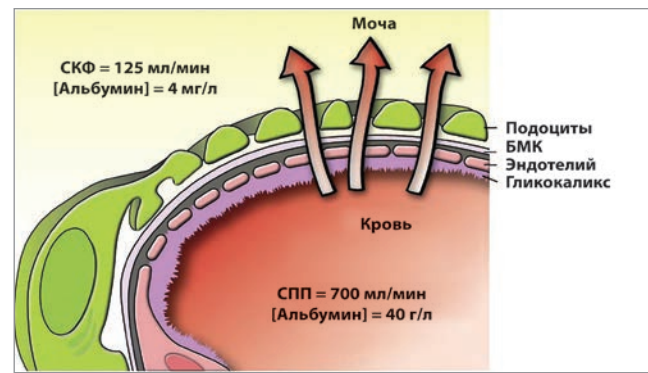


Рис. Схематическое изображение клубочкового барьера

Подоциты, базальная мембрана клубочка (БМК), фенестрированные эндотелиальные клетки, поверхность эндотелиальных клеток (часто называемая гликокаликсом). Первичная моча образуется посредством фильтрации плазмы крови через клубочковый барьер (стрелки); у людей скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляет 125 мл/мин. Скорость потока плазмы крови (СПП) в почке приближается к 700 мл/мин, фильтрационная фракция составляет 20%. Концентрация альбумина в сыворотке крови равна 40 г/л, приблизительное содержание альбумина в моче составляет 4 мг/л, или 0,1% от его концентрации в плазме

- рецептор ИЛ-2;
- γ -интерферон;
- фактор роста опухоли- β ;
- фактор сосудистой проницаемости;
- ядерный фактор NF- κ B;
- фактор некроза опухоли- α .

Относительно недавно исследователи выявили высокий уровень циркулирующего растворимого рецептора урокиназы (suPAR) у детей и взрослых, больных ФСГС. Лечение иммуносупрессивными препаратами приводило к снижению концентрации suPAR, а падение уровня suPAR через 26 нед иммуносупрессивной терапии было ассоциировано с уменьшением степени протеинурии. Необходимо отметить, что наиболее высокие концентрации suPAR были зафиксированы у больных семейным ФСГС и пациентов с мутациями гена подоцина. Вероятно, suPAR может действовать как фактор, увеличивающий проницаемость клубочков.

Взаимосвязь аллергических реакций с НС также иллюстрирует роль иммунной системы в развитии ИНС. Известны случаи возникновения НС после аллергической реакции на укус пчел и других насекомых, употребления грибов, контакта с ядовитым плющом, амброзией, домашней пылью, медузами, кошачьей шерстью. Пищевая аллергия может стать причиной рецидива ИНС; по данным одного исследования, соблюдение гипоаллергенной диеты ассоциируется с уменьшением степени протеинурии и достижением полной ремиссии заболевания.

Кроме того, ИНС в 3-4 раза чаще диагностируется у детей, носителей человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-DR27. Стероид-чувствительный ИНС также ассоциирован с носительством HLA-B8 и наличием гена DQB1 из HLA-DQW2. Более высокая заболеваемость ИНС отмечена у детей, страдающих атопией и являющихся носителями HLA-B12.

Биология подоцитов и генетика. Возможно, наиболее важное открытие последних лет в понимании патофизиологии НС было сделано в области биологии подоцитов (рис.).

Фильтрационный барьер состоит из эндотелия фенестрированных капилляров, внеклеточной базальной мембраны и вставочных цитоподий подоцитов, соединенных щелевыми диафрагмами шириной 34-45 нм. По данным биопсии, при НС происходит сглаживание цитоподий подоцитов. Долгое время считалось, что именно это является побочным проявлением НС.

В настоящее время патогенетические теории изменились, и теперь главная роль в развитии протеинурии отводится подоцитам. Понимание патофизиологии возникновения протеинурии при заболеваниях почек значительно расширилось с появлением новых знаний о молекулярной биологии подоцитов. Были описаны различные формы ИНС с генетическими мутациями, связанные:

- с щелевой диафрагмой и цитоскелетом подоцитов — NPHS1, NPHS2, TRCP6, CD2AP, ACTN4, INF2, MYH9, MYO1E;
- фосфолипазой и системой вторичных посредников — PLCE1;

- БМК – LAMB2;
- транскрипционными факторами – WT1, LMX1B;
- лизосомальными протеинами – SCARB2;
- митохондриальными протеинами – COQ2;
- ДНК-нуклеосомным медиатором реконструкции – SMARCA1.

Нефрин представляет собой трансмембранный белок, он является основным структурным элементом щелевой диафрагмы и кодируется геном NPHS1, расположенным на 19-й хромосоме. Мутации гена NPHS1 ответственны за возникновение врожденного, аутомно-рецессивного НС финского типа, который характеризуется массивной протеинурией, развивающейся в течение 1-го года жизни (как правило, в первые 3 мес), и быстрым, на протяжении первых 10 лет, прогрессированием в терминальную стадию болезни почек; однако описаны и более мягкие формы заболевания. Мутации гена NPHS1, как правило, ассоциированы с развитием врожденного НС, но Philipe и соавт. описали мутации NPHS1 у детей в возрасте от 6 мес до 8 лет с более поздним началом стероид-резистентного НС. Santin обнаружил мутации NPHS1 у детей более старшего возраста, а также у взрослых пациентов со стероид-резистентным НС.

Пододин – еще один протеин подоцитов, который взаимодействует с нефрином и CD2AP и является неотъемлемой частью структурной организации щелевой диафрагмы. Пододин кодируется геном NPHS2, расположенным на 1-й хромосоме. Мутации гена NPHS2 описаны у пациентов с аутомно-рецессивным, стероид-резистентным ИНС и гистологически подтвержденным ФСГС. Мутации пододина выявляют в 45–55% наследственных и 8–20% спорадических случаев стероид-резистентного НС.

α -Актинин-4, кодируемый геном ACTN4, картированным в районе 19-й хромосомы, связывает актиновые филаменты цитоскелета подоцитов и прикрепляет их к БМК. Ген TRPC6, расположенный на 11-й хромосоме, кодирует кальциевые каналы, связанные со щелевой диафрагмой. Повреждение гена ACTN4 или TRPC6 приводит к развитию аутомно-доминантной формы ФСГС.

CD2AP кодирует белок подоцитов, связывающий пододин и нефрин, и ассоциирован с развитием НС у экспериментальных животных. Однако его роль в развитии НС у людей остается пока неясной. В ряде клинических случаев выявлены гетерозиготные мутации CD2AP у пациентов с НС и ФСГС. В одном сообщении описывается один пациент с гомозиготной мутацией CD2AP и ранним началом НС, ФСГС и диффузным мезангиальным склерозом.

Поскольку риск развития терминальной стадии болезни почек у афроамериканцев в 3–4 раза выше, чем у лиц европеоидной расы, генетические исследования попытались объяснить выявленную зависимость. В 2008 г. зафиксирована сильная взаимосвязь у лиц афроамериканского происхождения между идиопатическим и ВИЧ-индуцированным ФСГС, а также гипертензивной терминальной стадией болезни почек и мутациями тяжелых цепей немышечного миозина 9 (MYH9). Немышечный MYH9 представляет собой белок подоцитов, который связывается с актинами цитоскелета подоцита для выполнения внутриклеточных двигательных функций.

Однако последние исследования доказали, что увеличение риска заболевания почек, ранее объяснявшееся наличием MYH9, на самом деле тесно взаимосвязано с изменениями смежного гена апополипротеина L1 (APO1). Интересно, что эти мутации APO1, чаще выявляемые у афроамериканцев и отсутствующие у европеоидов, способны приводить к лизису трипаносом и могут придавать резистентность к развитию африканской сонной болезни (инфекции, вызываемой *Trypanosoma brucei rhodesiense*).

Еще один ген немышечного миозина MYO1E, по последним данным, ассоциирован с развитием ФСГС у детей. Мутации гена MYO1E способствуют деструкции цитоскелета подоцитов.

Другие генетические формы НС продолжают проливать свет на патогенез ИНС. Мутации, возникающие в регуляторном гене WT1, ассоциированы с врожденной формой НС и мужским псевдогермафродитизмом, опухолью Вильмса (синдром Дениса-Драша) и гонадобластомой (синдром Фрейзера).

Мутации фосфолипазы С эпсилон-1 (PLCE1), цитоплазматического фермента, необходимого для созревания подоцитов, выявляются в 28% случаев врожденного НС, вызванного изолированным (несиндромным) диффузным мезангиальным склерозом. Синдром

ногтей-надколенника – заболевание, характеризующееся дисплазией костей, ногтей и развитием НС, обусловленное мутацией гена LMX1B, регулирующего экспрессию IV типа коллагена и белков подоцитов (нефрина, пододина и CD2AP).

Синдром Пирсона, который сопровождается микроркорией, аномальной формой хрусталика, катарактой, слепотой, тяжелым неврологическим дефицитом, врожденным НС и прогрессирующей почечной недостаточностью, вызывается мутацией гена LAMB2, кодирующим β_2 -ламинин (расположенный в базальной мембране клубочка, сетчатке, хрусталике и нейромышечных синапсах).

Остальные редкие формы НС ассоциированы с мутациями гена SCARB2, кодирующего лизосомальный протеин; повреждение этого гена вызывает синдром миоклонической эпилепсии и гломерулосклероз. Изменения митохондриального протеина, кодируемого геном COQ2, ассоциированы с синдромом энцефалопатии и нефропатии. Наконец, мутации гена SMARCA1 вызывают иммунокостную дисплазию Шимке – синдром, характеризующийся спондило-эпифизарной дисплазией, приводящей к диспропорциональной низкорослости, нефропатии и Т-клеточному дефициту.

Роль изменений щелевой диафрагмы при НСМИ остается неясной. Уровень экспрессии пододина, по всей видимости, при НСМИ не изменяется, но снижается при ФСГС. В настоящее время мутациям нефрина и пододина не придают большого значения в развитии стероид-резистентного НС. Тем не менее приобретенные в архитектуре щелевой диафрагмы изменения могут сыграть значимую роль в развитии ИНС, за исключением истинных мутаций в генах, кодирующих белки подоцитов. Различные авторы сообщали об изменении уровня экспрессии и распределения нефрина при НСМИ.

Coward и соавт. доказали, что нефротическая плазма индуцирует транслокацию в щелевой диафрагме белков нефрина, пододина и CD2AP от плазматической мембраны в цитоплазму подоцита. Эти авторы также установили, что нормальная плазма может содержать факторы, поддерживающие целостность архитектуры щелевой диафрагмы, а отсутствие некоторых факторов (реже, чем наличие патологических циркулирующих факторов) может быть ответственно за изменение архитектуры подоцитов и развитие ИНС.

Таким образом, в дополнение к традиционной иммунологической теории патогенеза ИНС, в последние годы стало ясно, что ИНС также является подоцитопатией. Подоциты обладают глюкокортикоидными рецепторами, способными стабилизировать цитоскелет подоцита и ингибировать апоптоз. Циклоспорин (еще одно эффективное лекарственное средство для лечения ИНС) может непосредственно воздействовать на пододин посредством ингибирования фосфорилирования синаптоподина – белка подоцита, играющего важную роль в поддержании целостности БМК.

Помимо подоцита и щелевой диафрагмы изменения БМК могут сыграть важную роль в развитии протеинурии при НС. При ИНС капиллярная проницаемость клубочков для альбумина возрастает; это увеличение фильтрационной нагрузки превышает незначительную способность канальцев к реабсорбции белка.

В нормальном состоянии БМК имеет отрицательный заряд из-за наличия на ее поверхности различных полианионов, таких как гепарина сульфат, хондроитина сульфат и сиаловая кислота. Этот отрицательный заряд действует в качестве сдерживающего фактора фильтрации отрицательно заряженных белков, в том числе альбумина. Результаты экспериментальных исследований, в которых отрицательные заряды удалялись с поверхности базальной мембраны, доказали, что их отсутствие приводит к увеличению альбуминурии. По последним данным, у детей с НСМИ снижается анионный заряд БМК.

Отеки. Классическое объяснение образования отеков заключается в снижении онкотического давления плазмы и, как следствие, уменьшении уровня сывороточного альбумина, приводящее к пропотеванию жидкой части плазмы в интерстициальное пространство. В результате уменьшения объема плазмы происходит стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой оси и антидиуретического гормона. Возникающая вследствие этого задержка натрия и воды почечными канальцами приводит к распространению и поддержанию отеков.

Несмотря на то что классическая модель развития отеков (известная также как «гипотеза недостаточного

заполнения») представляется логичной, некоторые клинические и экспериментальные исследования не полностью поддерживают этот традиционный подход. Во-первых, объем плазмы не всегда уменьшается – у большинства взрослых больных измерение объема плазмы доказало увеличение этого показателя. Только у маленьких детей с НСМИ (но не у всех) в ходе исследований зафиксировано снижение объема плазмы.

Кроме того, во многих исследованиях зарегистрировано увеличение концентрации ренина, ангиотензиногена, альдостерона, даже при повышенной задержке натрия. Активная реабсорбция натрия продолжается, несмотря на действия, которые должны противостоять влиянию ренина (инфузия альбумина или прием ИАПФ).

С этими несоответствиями связан еще один факт: при стероид-чувствительном НС диурез, как правило, начинается еще до значительного увеличения концентрации альбумина в плазме крови и изменения онкотического давления. Некоторые исследователи доказали снижение чувствительности к воздействию предсердного натрийуретического пептида (ПНП), несмотря на высокий уровень ПНП, циркулирующего в плазме крови.

Еще одна модель образования отеков (гипотеза «чрезмерного заполнения») постулирует первичный дефект в почечной регуляции баланса натрия. Первичное увеличение реабсорбции натрия в почках приводит к увеличению суммарной задержки соли и воды, а затем – к гипертензии.

ПНП может играть важную роль в этом механизме, исследования доказали ухудшение ответа на воздействие данного гормона при НС. Выявленная резистентность к ПНП частично может быть обусловлена чрезмерной эфферентной активностью симпатических нервных волокон, а также усилением тубулярной недостаточности под воздействием циклического гуанозинмонофосфата.

Другими механизмами, способствующими первичному увеличению задержки натрия в почках, являются гиперактивность Na^+ - K^+ -АТФазы и почечных эпителиальных натриевых каналов, расположенных в кортикальных собирательных канальцах, а также сдвиг Na^+/H^+ обменника 3-типа (NHE-3) от неактивного до активного пула в проксимальных канальцах.

Существующая в настоящее время теория образования отеков утверждает, что массивная протеинурия способствует развитию тубулоинтерстициального воспаления, высвобождению локальных вазоконстрикторов и ингибированию вазодилатации. Все это приводит к снижению СКФ и задержке натрия и воды.

Таким образом, точная причина возникновения отеков и их дальнейшей персистенции пока до конца не выяснена. Вероятно, свой вклад в развитие отеков вносит сложное взаимодействие между различными физиологическими факторами, в том числе:

- снижение онкотического давления;
- увеличение активности альдостерона и вазопрессина;
- снижение уровня предсердного натрийуретического гормона;
- активность различных цитокинов и физических факторов в нисходящих прямых сосудах почек.

Гиперлипидемия. ИНС сопровождается нарушением метаболизма липидов. Содержание апополипротеин-В-содержащих липопротеинов увеличиваются, включая липопротеины очень низкой плотности, липопротеины промежуточной плотности, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), в результате чего происходит увеличение концентрации общего холестерина и холестерина ЛПНП. Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности остается нормальным или низким. Рост концентрации триглицеридов наблюдается на фоне тяжелой гипоальбуминурии.

Традиционное объяснение возникновения гиперлипидемии при ИНС сводится к увеличению образования липопротеинов и возрастанию синтеза альбумина в печени, вызванными гипоальбуминемией. Было доказано, что уровень сывороточного холестерина не зависит от скорости синтеза альбумина.

Снижение онкотического давления плазмы может играть важную роль в увеличении синтеза липопротеинов в печени, данный факт был доказан снижением уровня гиперлипидемии у больных ИНС, получающих инфузии альбумина или декстрана. Свой вклад

Продолжение на стр. 32.

Нефротический синдром в педиатрии

Продолжение. Начало на стр. 30.

в развитие дислипидемии при ИНС вносит патология регуляторных ферментов, таких как лецитин-холестерин-ацилтрансфераза, липопропротеинлипаза, белок — переносчик эфиров холестерина.

Тромбоз. Пациентам с ИНС свойственен высокий риск развития тромбоза. Распространенность тромбозомболических осложнений (ТЭО) у взрослых больных ИНС составляет 25%. Риск ТЭО варьирует в зависимости от основного заболевания. У детей с врожденным ИНС распространенность ТЭО составляет ~10%. Вероятность тромбоза возрастает в период детства: риск ТЭО у подростков выше, чем у маленьких детей 1-го года жизни. Вероятность ТЭО при вторичном ИНС превосходит таковую при первичном. У детей с мембранозной нефропатией и ИНС существует высокий риск ТЭО, его распространенность составляет ~25%. В одном из исследований на основании результатов скинтиграфического анализа легочной вентиляции и других перфузионных исследований было доказано, что субклиническая скорость возникновения легочной эмболии у детей с ИНС составляет 28%.

Наибольший риск развития ТЭО зафиксирован при раннем развитии ИНС. По некоторым данным, среднее время от установления диагноза ИНС до развития ТЭО составляет 70 дней. В других исследованиях установлено, что большинство ТЭО возникает в течение первых 3 мес после подтверждения диагноза.

Тромбоз почечных и глубоких вен, легочная эмболия наиболее часто осложняют течение ИНС у детей. Другими характерными локализациями венозного тромбоза являются верхний сагиттальный синус, иные церебральные венозные образования, нижняя полая вена.

Артериальный тромбоз менее характерен, чем венозные ТЭО, но он тоже может возникать; зафиксированы случаи его локализации в подмышечных, подключичных, бедренных, коронарных и мезентериальных артериях.

ИНС относится к гиперкоагуляционным состояниям. Увеличение риска тромбоза может быть связано с двумя основными механизмами: потерей с мочой антитромботических белков и увеличением синтеза протромботических факторов.

Аномалии, описанные при ИНС, включают уменьшение синтеза антитромботических факторов и увеличение образования протромботических факторов.

Имеет место снижение содержания следующих антитромботических факторов:

- антитромбин III;
- протеина С и S (спорные данные).

Увеличение синтеза протромботических факторов связывают:

- с возрастанием количества тромбоцитов, активацией тромбоцитов и их агрегацией;
- ростом концентрации V, VIII факторов, фактора фон Виллебранда, ингибитора α_2 -плазмина, ингибитора активатора плазминогена-1, фибриногена;
- увеличением активности тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1.

Эти нарушения в системе гемостаза, ассоциированных с потенциальной гиповолемией, неподвижностью, высокой распространенностью инфекционных заболеваний, приводят к гиперкоагуляционному состоянию при ИНС.

Инфекции

Пациентам с ИНС свойственен высокий риск развития инфекционных заболеваний. Перитонит и сепсис относятся к наиболее распространенной и тяжелой инфекционной патологии. Перитонит развивается приблизительно у 2-6% больных и может сопровождаться сепсисом или бактериемией. Доминирующими бактериями, вызывающими эти заболевания, являются *Streptococcus pneumoniae* и такой грамотрицательный кишечный микроорганизм, как *Escherichia coli*.

Могут возникать и другие инфекционные заболевания, в том числе менингит, целлюлит, вирусные инфекции и др. Ветряная оспа представляет наибольшую опасность для пациентов, которые проходят курс иммуносупрессивной терапии, т. к. может стать причиной летального исхода. Большое значение в профилактике развития этой жизнеугрожающей

инфекции имеют своевременная диагностика и лечение ацикловиrom (или проведение постконтактной профилактики с использованием иммуноглобулина против ветряной оспы). Рутинная иммунизация детей смягчает некоторую настороженность в отношении этого осложнения.

Инфекционные заболевания вирусной или бактериальной природы могут вызвать рецидив ИНС и осложнить течение этого заболевания.

Риск инфицирования при ИНС возрастает из-за снижения уровня иммуноглобулина (Ig) G. Низкое содержание IgG является не следствием его потери с мочой, а результатом ухудшения его синтеза, что снова указывает на первичное нарушение регуляции лимфоцитов при ИНС.

Кроме того, отмечается увеличение потерь с мочой фактора В. Он является кофактором C3b в альтернативном пути активации комплемента, которому отводится важная роль в опсонизации инкапсулированных организмов (*S. pneumoniae*). При ИНС также может наблюдаться ухудшение функционирования Т-клеток, что также способствует росту восприимчивости к инфекционным заболеваниям. Наконец, лекарственные препараты, применяющиеся для лечения ИНС (кортикостероиды, алкилирующие агенты), подавляют иммунную систему и увеличивают риск развития инфекционной патологии.

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность (ОПН) представляет собой достаточно редкое осложнение ИНС, развивающееся примерно в 0,8% случаев.

Причины возникновения этой патологии:

- быстрое прогрессирование основного заболевания (ИНС, за исключением НСМИ, вторичный ИНС);
- билатеральный тромбоз почечных вен;
- острый интерстициальный нефрит, обусловленный медикаментозной терапией (антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), диуретики);
- острый тубулярный некроз, вызванный гиповолемией или сепсисом.

Применение ИАПФ или БРА II в сочетании с уменьшением объема межклеточной жидкости может ускорить наступление ОПН.

Диагностика

Объективные и субъективные симптомы

Пастозность — один из первых симптомов, обнаруживаемых у 95% детей с ИНС. Как правило, пастозность локализуется на нижних конечностях, лице и в периорбитальных областях, мошонке или на половых губах, животе (асцит).

Другие субъективные и объективные проявления ИНС могут включать:

- инфекции респираторного тракта (часто в анамнезе жизни имеются указания на перенесенную инфекцию дыхательных путей непосредственно перед возникновением ИНС);
- аллергию (~30% детей с ИНС имеют отягощенный анамнез по аллергии);
- макрогематурию;
- симптомы инфекции (лихорадка, вялость, раздражительность или абдоминальная боль, обусловленная сепсисом или перитонитом);
- гипотензию и симптомы шока (обнаруживаются у детей с сепсисом);
- респираторный дистресс-синдром (обусловлен массивным асцитом и компрессией грудной клетки, выраженным отеком легких и/или экссудатом);
- тахипноэ (с целью компенсации механических помех дыханию);
- эпилептические припадки (вызваны церебральным тромбозом);
- анорексию;
- раздражительность;
- усталость;
- абдоминальный дискомфорт;
- диарею;
- гипертензию.

Лабораторные методы исследования

Диагноз ИНС правомочен, если при лабораторном обследовании обнаружены:

- нефротическая протеинурия;

- гипоальбуминемия;
- гиперлипидемия.

Поэтому первоначальное лабораторное обследование нужно начать:

- с клинического анализа мочи;
- количественного определения белка в моче;
- определения концентрации альбумина в сыворотке крови;
- липидограммы.

Нижеперечисленные исследования необходимы, чтобы установить, является ли ИНС идиопатическим или вторичным (при подозрении на ИНС следует исключить хроническую болезнь почек, почечную недостаточность, а также НСМИ):

- клинический анализ крови;
- метаболическая панель (электролиты сыворотки крови, кальций, фосфор, ионизированный кальций, остаточный азот мочевины и креатинин);
- тестирование на ВИЧ-инфекцию;
- тестирование на гепатиты В и С;
- исследование комплемента (C3, C4);
- антинуклеарные антитела (ANA), антитела к двухцепочечной нативной ДНК (у некоторых пациентов).

Некоторым больным могут понадобиться дополнительные тесты и процедуры:

- генетическое исследование;
- ультразвуковое исследование почек;
- рентгенологическое исследование грудной клетки;
- проба Манту;
- биопсия почек.

Лечение

Кортикостероиды

В случае если первоначально биопсия почек не проводилась, первым шагом в лечении ИНС может стать назначение кортикостероидов.

Диуретики

Петлевые диуретики, например фуросемид (стартовая доза 1-2 мг/кг/сут), могут уменьшать выраженность отеков. Метолазон может назначаться в комбинации с фуросемидом для лечения резистентных отеков.

Гипотензивные препараты

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецептора ангиотензина II (БРА) могут снизить высокое артериальное давление и способствовать уменьшению протеинурии. Однако эти препараты провоцируют появление врожденных дефектов у плода, поэтому девочки-подростки, принимающие ИАПФ и БРА, должны быть проинформированы относительно необходимости использования средств контрацепции, а перед тем, как назначать этой категории пациентов указанные лекарственные средства, девочкам-подросткам следует провести тест на беременность.

Блокаторы кальциевых каналов и бета-блокаторы также могут использоваться в качестве препаратов первой линии для лечения гипертензии.

Алкилирующие препараты

Применение алкилирующих агентов (циклофосфамида, хлорамбуцила, азотистого иприта) сопряжено с вероятностью достижения стойкой ремиссии после завершения установленного курса лечения, а также с возможным риском развития бесплодия и других побочных эффектов.

Ингибиторы кальциневрина

Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, такролимус) являются стероидсберегающими препаратами и могут назначаться детям, не ответившим на ранее назначенное лечение, а также пациентам, у которых возник рецидив заболевания после приема циклофосфамида, или тем детям, родители которых возражают против назначения циклофосфамида.

Домашний мониторинг

Контроль степени протеинурии и состояния водного обмена — важный аспект терапии. Все пациенты и их родители должны уметь определять в домашних условиях содержание белка в первой утренней моче при помощи индикаторных тест-полосок. Исследование мочи в домашних условиях также целесообразно для мониторинга состояния пациентов, ответивших / не ответивших на лечение стероидами.

Этиология

Причины возникновения ИНС:

- НСМИ;
- ФСГС;
- мембранопролиферативный гломерулонефрит;
- мембранозный гломерулонефрит;
- С3-гломерулонефрит;
- IgA-нефропатия;
- идиопатический серповидный гломерулонефрит.

Причины развития генетического или врожденного НС:

- финский тип врожденного НС (NPHS1, нефрин);
- синдром Дениса-Драша (WT1);
- синдром Фрейзера (WT1);
- диффузный мезангиальный склероз (WT1, PLCE1);
- аутосомно-рецессивный, семейный ФСГС (NPHS2, подоцин);
- аутосомно-доминантный, семейный ФСГС (ACTN4, α -актинин, TRPC6);
- синдром ногтей-надколенника (LMX1B);
- синдром Пирсона (LAMB2);
- иммунокостная дисплазия Шимке (SMARCAL1);
- синдром Галлоуэя-Мовата;
- синдром Лоу.

Инфекционные заболевания могут спровоцировать развитие вторичного НС:

- врожденный сифилис, токсоплазмоз, цитомегаловирус, ветряная оспа;
- гепатит В и С;
- ВИЧ/синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД);
- малярия.

Лекарственные препараты, способные вызвать вторичный НС:

- пеницилламин;
- золото;
- НПВП;
- интерферон;
- ртуть;
- героин;
- памидронат;
- литий.

Причиной возникновения вторичного НС могут стать некоторые системные заболевания:

- системная красная волчанка;
- васкулиты – гранулематоз Вегенера (гранулематоз с ангиопатией), синдром Черджа-Стросса (эозинофильный гранулематоз с ангиопатией), узелковый периатерит, микроскопический полиангиит, пурпура Шенлейна-Геноха;
- иммунокомплексно-опосредованный постинфекционный гломерулонефрит.

Эпидемиология

В США ежегодно регистрируется 2-7 случаев НС на 100 тыс. детей младше 16 лет. Суммарная распространенность составляет ~16 случаев на 100 тыс. человек. По данным исследования ISKDC, при проведении биопсии у 76,6% детей с ИНС диагностируют НСМИ и только в 7% случаев выявляют признаки ФГС.

В исследовании, проведенном в Новой Зеландии, были получены другие сведения о распространенности НС: 20 случаев на 1 млн детей младше 15 лет. В отдельных популяциях (финны, меннониты) врожденный НС развивается у 1 ребенка на 10 тыс. детей или на 500 родов соответственно.

Расовые, гендерные и возрастные особенности

У детей афро- и латиноамериканцев имеется высокий риск развития стероид-резистентного НС и ФСГС. Увеличение распространенности ИНС регистрируется у азиатских детей (в 6 раз выше, чем у европейцев), а также у детей, проживающих в Индии, Японии, Юго-Западной Азии.

Первичный и стероид-чувствительный НС редко развивается в странах Африканского континента, здесь чаще встречаются вторичная или стероид-резистентная формы. Указанные этнические и географические различия подчеркивают влияние генетических факторов и окружающей среды на развитие НС у детей.

По данным различных исследований, у детей младше 8 лет соотношение между мальчиками и девочками варьирует от 2:1 до 3:2. У старших детей, подростков и взрослых гендерные различия практически нивелируются. Согласно результатам исследования ISKDC 66% пациентов с НСМИ или ФСГС – это представители мужского пола, тогда как ~65% больных мембранопролиферативным гломерулонефритом – женщины.

В когорте больных НСМИ 70% пациентов моложе 5 лет. Только у 20-30% подростков с ИНС при биопсии выявляют признаки НСМИ. На протяжении первого года жизни доминируют генетически детерминированный ИНС и вторичный НС, вызванный врожденными инфекциями.

Прогноз

С появлением кортикостероидов показатели общей летальности при ИНС значительно снизились – с 50 до 2-5%. Несмотря на очевидное увеличение выживаемости больных ИНС, качество жизни большинства пациентов осложнено многими серьезными проблемами, вызванными этим хроническим, рецидивирующим заболеванием. Больные нуждаются в постоянном родительском и врачебном наблюдении, они могут принимать препараты, способные вызвать опасные нежелательные реакции. Кроме того, для ИНС характерны высокая вероятность рецидива (>60% больных), потенциальное прогрессирование в хроническую почечную недостаточность и терминальную стадию заболевания почек.

Кроме этого ИНС ассоциирован с увеличением риска возникновения множественных осложнений: отеков, инфекционной патологии, тромбозов, гиперлипидемии, ОПН, кардиоваскулярных заболеваний. Прогноз зависит от того, является ли НС стероидчувствительным или стероидрезистентным.

Стероидчувствительный НС

Пациенты, отвечающие на терапию кортикостероидами ремиссией протеинурии, несмотря на частые рецидивы, как правило, имеют хороший прогноз. По данным исследования ISKDC, примерно у 93% детей с ИНС, ответивших на терапию стероидами, при биопсии почек обнаружили признаки НСМИ. И наоборот, у 75% пациентов, не ответивших на инициальную терапию кортикостероидами, получены гистологические результаты, отличные от НСМИ.

Около 90% детей с НСМИ (и только 20% детей с ФСГС) достигают ремиссии после инициального курса терапии стероидами.

Несмотря на благоприятный прогноз для пациентов, ответивших на прием стероидов, данные исследования ISKDC свидетельствуют: в 60% случаев имеет место рецидив заболевания, что может привести к развитию осложнений, росту числа случаев летальности и снижению качества жизни. Длительный курс инициальной терапии стероидами (12-недельный, а не оригинальный 8-недельный, использованный в протоколе ISKDC) может уменьшить вероятность рецидива до 36%; однако этот процент остается достаточно высоким и по-прежнему представляет большое количество пациентов, которые подвергнутся повторным курсам иммуносупрессивной терапии, вероятной госпитализации и у которых возникнут отеки, инфекционные заболевания, разовьются побочные действия и появятся сопутствующие заболевания.

Результаты одного продолжительного исследования (n=398 с ИНС) продемонстрировали, что количество детей, у которых после завершения курса лечения не развивались рецидивы, возросло с 44% в течение одного года после подтверждения диагноза до 69% на протяжении 5 лет и достигло 84% в течение 10 лет после установления диагноза. Несмотря на то что большинство ответивших на терапию стероидами детей с ИНС достигают длительной ремиссии, в зрелом возрасте у них могут развиваться рецидивы заболевания.

Данные других исследований свидетельствуют, что >90% детей, достигших длительной ремиссии, не страдают от рецидивов во время полового созревания. Тем не менее данный факт недавно был поставлен под сомнение результатами опросов, показавшими, что частота рецидивов заболевания в зрелом возрасте составляет 27-42%.

В ретроспективном исследовании Vivarelli и соавт. установили, что время между началом инициальной терапии стероидами и наступлением ремиссии следует рассматривать как ранний прогностический фактор для детей с ИНС. В этом исследовании у пациентов без рецидивов или у больных, у которых они редко возникали, среднее время от назначения лечения до начала ремиссии составляло <7 дней, а у пациентов с частыми рецидивами или со стероид-зависимым НС – >7 дней.

Исследование, проведенное с участием 42 взрослых пациентов, перенесших в детстве ИНС, показало, что у 33% больных рецидивы заболевания продолжались

в зрелом возрасте. К счастью, уровень общей заболеваемости (патология костной ткани, инфекционные болезни, опухоли, кардиоваскулярные осложнения) оставался низким, и взрослые пациенты имели нормальные показатели роста, индекса массы тела, функции почек. Предикторами рецидива заболевания у взрослых являлись количество рецидивов в детском возрасте и прием иммуносупрессантов, отличных от стероидов (циклоспорин, клорамбуцил, циклофосфамид).

Стероидрезистентный НС

Около 10% пациентов с ИНС (и 2% больных НСМИ) не отвечают на инициальную терапию стероидами. Кроме того, ~1-3% больных, первоначально ответивших на прием стероидов, позже становятся резистентными к их применению («поздние неответчики»).

Большинство пациентов, не достигших ремиссии протеинурии при помощи стероидов, по данным биопсии почек имеют патологию, отличную от НСМИ. Наиболее частым диагнозом у этих больных является ФСГС.

Течение заболевания у более чем 60% больных с НС и ФСГС, не достигших ремиссии при помощи какой-либо терапии, быстро прогрессирует в терминальную стадию болезни почек. Заслуживает внимания тот факт, что у 15% пациентов с ФСГС, достигших ремиссии посредством применения любого вида лечения, происходит трансформация болезни в терминальную стадию заболевания почек. Gipson и соавт. сообщили о 90% снижении риска прогрессирования в терминальную стадию болезни почек у больных ИНС, достигших ремиссии.

Таким образом, пациенты со стероид-резистентным ИНС имеют хороший прогноз, если ремиссия протеинурии может быть достигнута посредством применения других медикаментов. Отсутствие ответа на терапию (т. е. невозможность достичь ремиссии) и наличие клинических признаков почечной недостаточности на момент установления диагноза являются предикторами неблагоприятного исхода и прогрессирования заболевания в терминальную стадию болезни почек.

Основные осложнения

Осложнения ИНС подробно рассмотрены в разделе Патофизиология:

- отеки;
- гиперлипидемия;
- тромбоз (наиболее частыми ТЭО у детей являются тромбоз почечных и глубоких вен, легочная эмболия; другие частые локализации венозного тромбоза: верхний сагиттальный синус, церебральные венозные, нижняя полая вена);
- инфекции (спонтанный бактериальный перитонит, сепсис, целлюлит);
- ОПН;
- нежелательные реакции на применение медикаментов (стероидов, диуретиков, альбумина, стероид-сберегающих агентов).

Обучение пациентов

Вскоре после подтверждения диагноза НС пациент и члены его семья должны быть проинформированы о сути заболевания, возможном лечении и предполагаемой длительности терапии. Родственникам следует принимать участие в принятии терапевтических решений, их необходимо поощрять придерживаться схем приема назначенных препаратов.

Как и при остальных хронических заболеваниях, могут возникнуть различные психосоциальные проблемы, и, чтобы они не осложняли не только лечение, но и жизнь ни больному, ни его родным, необходимо:

- придерживаться поведенческой терапии;
- контролировать приверженность больного к приему медикаментов;
- обеспечить адекватный надзор за ним со стороны родителей / лиц, осуществляющих временный уход;
- иметь медицинскую страховку;
- предусмотреть пропуски учебы и работы в связи с госпитализацией и амбулаторными визитами.

Необходимо также иметь в виду, что могут понадобиться консультации представителей социальных служб и работников службы охраны психического здоровья.

Lane J.C. Pediatric Nephrotic Syndrome. 2016. <http://emedicine.medscape.com/article/982920>

Перевела с англ. Лада Матвеева

«Немая» диабетическая нефропатия как стадия развития хронической почечной недостаточности



И.И. Топчий

Хроническую болезнь почек (ХБП) относят к главным хроническим неконтагиозным эпидемическим патологиям в силу ее возрастающей распространенности (7-14% во взрослой популяции в зависимости от страны) и драматического снижения продолжительности и качества жизни. Кроме того, лечение терминальной стадии ХБП приводит к увеличению затрат здравоохранения, в настоящее время неподъемному для многих государств. Ведущей причиной терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) в развитых странах является диабетическая нефропатия (ДН).

Она характеризуется наличием альбуминурии, прогрессирующим уменьшением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышением артериального давления (АД). Вместе с тем у ряда больных ХПН развивается без наличия протеинурии в анамнезе. Около 10 лет назад была опубликована наша статья с анализом возможных причин отсутствия альбуминурии у 28 (18%) пациентов с III-IV стадиями ХБП при ДН. Полученные данные соответствовали результатам R.J. MacIsaac и соавт. (2004), которые показали высокую распространенность неальбуминурической ХБП со СКФ <60 мл/мин на 1,73 м² при сахарном диабете (СД) 2 типа. Даже когда авторы исключили пациентов, принимавших ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (которые могли уменьшить потери белка с мочой), распространенность нормоальбуминурии у этих больных все еще оставалась очень высокой — около 23%.

Для ДН характерным признаком является именно альбуминурия, поэтому напрашивался вопрос: что привело к ХПН, если такой стимулятор развития нефросклероза отсутствовал? По-видимому, работают другие или дополняющие патологические механизмы, которые при СД вызывают преждевременное старение почечной сосудистой сети и ухудшение функции органа в связи с интерстициальным фиброзом, без выраженной гломерулярной патологии. Молекулярные механизмы, которые переводят механическое влияние при гиперфильтрации в повреждение тканей почек, еще не совсем ясны. Имеются доказательства, что взаимодействие макрофагов с резидентными паренхиматозными клетками играет критическую роль в развитии фиброза почек. Ранее нами был представлен возможный механизм взаимодействия нейтрофилов и моноцитов/макрофагов с эндотелием сосудов посредством ICAM и VCAM, что может играть важную роль в инициации процесса повреждения капилляров клубочков у больных ХБП с помощью провоспалительных интерлейкинов, m-кальпаина, химазы и катепсина G. Частью быстрой начальной реакции на повреждение почек при ДН может быть индукция NO-синтазы (NOS) in situ и инфильтрация паренхимы почек лейкоцитами с наличием iNOS-положительных клеток в клубочке, что было подтверждено в образцах ткани при биопсии. В наших предыдущих работах также было показано, что в нейтрофилах пациентов с ХБП активирована преимущественно iNOS, а это приводит к разобщенности NOS и повреждению эндотелия. Результаты морфологических исследований фрагментов почек, взятых при аутопсии у 28 больных ДН, обусловленной СД 2 типа, и умерших от осложнений коронарного атеросклероза (острый инфаркт миокарда, асистолия) без анемии

и выраженной артериальной гипертензии, согласуются с таким предположением. У всех умерших при жизни было проведено полное клиническое и биохимическое обследование, на основании которого верифицировали СД и ишемическую болезнь сердца. По данным историй болезни были проанализированы характер клинического течения заболевания, наличие альбуминурии в анамнезе. Анализ аутопсийного материала проводился в 2 группах. В фрагментах почек 17 умерших с СД легкой и средней тяжести (1-я группа) обнаруживались морфологические изменения всех структурных компонентов органа: клубочков, канальцев, артериол и артерий (наиболее характерные — узелковые склеротические изменения капилляров). В стенке капилляров клубочка отмечались отложения эозинофильных гомогенных масс овальной формы с «замурованными» мезангиальными клетками. В ряде наблюдений узелки увеличены в объеме и занимают 50-80% площади капиллярной сети клубочка почки. Увеличиваясь в объеме, гиалиновые массы сдавливают прилежащие к ним капилляры, что приводит к полной облитерации клубочков и развитию капиллярного коллапса. Индекс плотности распределения для крупных сосудов составил $7,0 \pm 0,2$, для мелких артерий — $3,0 \pm 3,3$.

В аутопсийном материале 11 умерших с тяжелой формой течения СД, у которых при жизни была диагностирована ДН с ХПН III-IV стадии, и внепочечной патологией в виде ретинопатии, нейропатии и диабетической стопы (2-я группа) вследствие сдавления капилляров клубочков отмечалось нарушение кровоснабжения тубулярного аппарата почки, что приводило к атрофии и гибели нефротелия канальцев и развитию хронического воспаления ткани, завершившемся интерстициальным фиброзом. Морфологически клубочки почек выглядели как гомогенные гиалиновые шары в прилегающей к ним интерстициальной ткани, на месте погибших канальцев выявлялась массивная круглоклеточная инфильтрация. Индекс плотности сосудов в этой группе был достоверно ниже, чем в предыдущей, и составлял $4,7 \pm 1,0$ ($p < 0,05$). При этом склероз и гиалиноз крупных артерий приводил к запустеванию мелких перитубулярных капилляров и замещению их соединительной тканью и липогиалиновыми массами. Морфологические изменения в нефроне сопровождалось нарушением синтеза NO почечными клетками. Так, по мере прогрессирования ХБП НАДФН-диафоразная активность эндотелия клубочков и эпителия канальцев снижалась от начальных стадий ДН до практически полного ее отсутствия при тяжелой ХПН, сохраняясь в какой-то мере в приносящей и выносящей артериолах. По мере

прогрессирования патологического процесса, который подтверждается склеротическими изменениями в аналогичных участках серийных срезов, отмечается снижение НАДФ-диафоразной активности, что характеризуется сменой гранул формазана на его игольчатые отложения. Аналогичные трансформации характерны в целом для всего микроциркуляторного русла, а не только для приносящей и выносящей артериол. Одновременно происходит некоторое усиление диафоразной активности на участках, соответствующих местам скопления лейкоцитарных элементов. В большинстве препаратов почек, взятых при наиболее тяжелых формах ХБП, максимальная активность тетразолиевой реакции наблюдалась именно в таких зонах, при наличии лишь игольчатых включений формазана по ходу сосудов канальцев. Последнее может свидетельствовать об активации индуцибельной NO-синтазы на фоне снижения продукции ее эндотелиальной фракции. Эти данные свидетельствуют о том, что нарушение синтеза NO может изменить уровень лейкоцитарной инфильтрации и других проявлений повреждения, таких как тромбоз, пролиферация и гиперпродукция матрикса.

Уменьшение количества капилляров приводит к прогрессирующим тубулоинтерстициальным изменениям, связанным со снижением кровотока в почках, при этом корковое вещество почки становится более ишемизированным. Гистологически у больных ДН выявляется совокупность патологических признаков, включающих мезангиальный склероз, который может быть диффузным, узелковым или сочетанным. Самое раннее поддающееся обнаружению гломерулярное поражение — утолщение гломерулярной базальной мембраны, которое может наблюдаться уже через 2 года после начала СД 1 типа. Мезангиальная экспансия, главным образом в связи с увеличением мезангиального матрикса, отмечается спустя более 5 или больше лет после начала СД 1 типа. Сроки возникновения этих поражений у больных с СД 2 типа являются более вариабельными, так как время биологического начала заболевания зачастую установить не удается. В здоровой человеческой почке мезангий занимает приблизительно 14%

гломерулярного объема, тогда как у больных с клинически очевидной ДН — $\geq 30\%$. Объемная доля мезангия обратно коррелирует с площадью фильтрационной поверхности капилляров и СКФ. Эти данные согласуются с работой M.L. Saramog и соавт., основанной на биопсии, в которой показано, что к тому времени, когда определяется умеренное повышение альбуминурии, почки у некоторых диабетических пациентов уже перенесли гломерулярное и тубулоинтерстициальное повреждение.

В недавнем исследовании C.Q.F. Klessens и соавт. также было показано, что гломерулярные поражения при клинически проявляющейся и «немой» ДН имели существенные количественные различия. Авторы полагают, что в самой ранней стадии ДН повреждается только небольшой процент гломерул; даже при значительном мезангиальном склерозе (в т. ч. мезангиальных узелках) клинически выраженная ДН не развивается до тех пор, пока не повреждается определенная часть клубочков. По мнению авторов, это подразумевает, что «немая» ДН в значительной степени обусловлена гипергликемией, тогда как другие ранее предложенные патологические механизмы ДН, в частности увеличенное АД, повреждение при гиперфильтрации и гломерулярные гемодинамические нарушения на начальном этапе, возможно, не столь важны.

Хотя влияние оптимизации гликемического контроля на риск протеинурии и ХПН у диабетических пациентов с нормоальбуминемией еще не был изучен, есть доказательства, что улучшение уровня гликозилированного гемоглобина уменьшает риск терминальной ХПН у больных СД 1 типа. Возможно также, что на начальной стадии ДН канальцы еще могут повторно абсорбировать альбумин, что, таким образом, и приводит к отсутствию альбуминурии.

Клинические проявления ДН отмечаются только тогда, когда распространенность и тяжесть течения патологических поражений превышают компенсаторную способность почек. Уменьшение количества нефронов приводит к компенсаторному увеличению перфузии и фильтрации в рабочих клубочках за счет нарушения механизмов авторегуляции, дисбаланса тонуса

Таблица. Стадии развития ДН (S.M. Said, S.H. Nasr, 2016)

Гиперфильтрации	Гиперфильтрация и гипертрофия клубочков; нормоальбуминурия (<30 мг/г); повышение СКФ
«Немая»	Умеренное утолщение базальной мембраны клубочков; нормоальбуминурия; нормальная СКФ
Начальная	Утолщение базальной мембраны клубочков и появление мезангиального склероза; увеличение уровня альбуминурии (30-300 мг/г); нормальная или слегка сниженная СКФ
Явная	Выраженное утолщение базальной мембраны клубочков и диффузный мезангиальный склероз; альбуминурия (>300 мг/г); снижение СКФ; гипертензия
Терминальная ХПН	Диффузный гломерулосклероз; снижение альбуминурии; СКФ <15 мл/мин; гипертензия

афферентной и эфферентной артериол и повышения внутриклубочкового давления. В свою очередь, гломерулярная гипертензия и гиперфилтрация связаны с активацией цитокинов, факторов роста, накоплением внеклеточного матрикса и, в конечном счете, с нефросклерозом. Поэтому одним из диагностических подходов в определении состояния почек при СД является оценка функционального резерва почек (ФРП), который определяется как разница между максимальной (стимулируемой) и базальной величинами клубочковой фильтрации. ФРП отображает возможность почек повышать СКФ в ответ на различные нагрузки (белковую, аминокислотную, дофаминавую). Парадоксальное снижение или отсутствие роста СКФ при стимуляции вышеупомянутыми агентами указывает на истощение резерва почек, что, по мнению большинства исследователей, является клиническим маркером гиперфилтрации в действующем нефроне.

Для изучения вопроса влияния гиперфилтрации на развитие воспалительных и фиброзирующих процессов в почках мы проводили пробу с белковой нагрузкой у 35 больных СД 2 типа без клинических признаков нефропатии с нормальной или повышенной СКФ. Концентрации моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (МХП-1) и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) определяли методом иммуноферментного анализа.

ИАП-1 считается одним из наиболее значимых молекулярных медиаторов фиброза, который наряду с TGF- β и ангиотензином II провоцирует ремоделирование тубулоинтерстиция при почечной патологии. По-видимому, одним из механизмов развития «немой» ДН может выступать усиление фиброзирующих процессов при гиперфилтрации. Определение ФРП может использоваться в клинической практике в качестве дополнительного скринингового метода, направленного на выявление доклинических состояний ДН у больных СД.

Таким образом, у пациентов с СД 2 типа без клинических признаков нефропатии имеет место уменьшение ФРП, которое сопровождается повышением концентрации ключевых медиаторов воспаления и фиброза, что свидетельствует об активации нефросклеротических процессов уже на ранних стадиях заболевания. Определение белка в моче — недостаточно чувствительный признак развития ДН, поэтому существует потребность в новых биомаркерах ранней ДН.

Недавно предложены потенциальные биомаркеры тубулоинтерстициального повреждения (ретинолсвязывающий белок, N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза, молекула повреждения почек-1 и гемоксигеназа-1); определение белков внеклеточного матрикса (экскреция коллагена IV типа) и маркеры оксидантного стресса. Остановить или, по крайней



Рис. Развитие фиброза в почках при ДН

Примечание: ADMA — асимметричный диметиларгинин.

У больных с сохраненным ФРП концентрация МХП-1 превышала показатели в контрольной группе на 36% и составила $210,82 \pm 17,55$ нг/мл, контроль — $155,12 \pm 16,42$ нг/мл. Истощение ФРП сопровождалось достоверным увеличением уровня МХП-1 в плазме крови ($292,94 \pm 26,48$ нг/мл) — на 89% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Аналогичные изменения наблюдались и при исследовании ИАП-1. Концентрация последнего повышалась на 44% у больных с сохраненным ФРП и составляла $38,89 \pm 3,46$ пг/мл, (в группе контроля — $26,78 \pm 1,46$ пг/мл). У пациентов с истощенным ФРП показатель ИАП-1 увеличился еще более отчетливо — на 127% ($61,29 \pm 4,66$ пг/мл; $p < 0,05$).

Установлено, что интерстиций инфильтруется макрофагами, которые выделяют цитокины, такие как трансформирующий фактор роста (TGF- β) и др. TGF- β вызывает фенотипическое сходство канальцевых эпителиоцитов, приводящее к их апоптозу или к эпителиально-мезенхимальной трансформации (рис.).

мере, замедлит прогрессирование ХБП можно путем многофакторного вмешательства — назначения фармакологических стратегий, диеты (гликемический контроль, уменьшение приема фосфорсодержащих продуктов, агрессивное снижение АД с помощью использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и др.).

На этапе отсутствия альбуминурии у больных ДН присутствуют нарушения морфологии почек, сопряженные с развитием ХПН. Одним из механизмов развития «немой» нефропатии может быть усиление фиброзирующих процессов при гиперфилтрации. Для выявления ДН на доклиническом этапе в качестве дополнительного скринингового метода может использоваться определение ФРП. Независимо от степени протеинурии или нарушения почечной функции коррекция патологических изменений у больных СД должна проводиться с момента установления диагноза.

Список литературы находится в редакции.

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**; поштою: **Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2**, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»**
Нове в медицині та медичній практиці.
Передплатний індекс — **35272**
Періодичність виходу — 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці — 270 грн;
 - на 6 місяців — 540 грн;
 - на 12 місяців — 1080 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Рекламне Агентство «Здоров'я України»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 39530644, р/р 26000053169370
у ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс — **89326**
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати на рік — 200 грн, на півріччя — 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс — **37635**
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати на рік — 200 грн, на півріччя — 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс — **37632**
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати на рік — 200 грн, на півріччя — 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс — **37639**
Періодичність виходу — 6 разів на рік
Вартість передплати на рік — 300 грн, на півріччя — 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс — **37633**
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати на рік — 200 грн, на півріччя — 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс — **37634**
Періодичність виходу — 5 разів на рік
Вартість передплати на рік — 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс — **37638**
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати на рік — 200 грн, на півріччя — 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс — **37631**
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати на рік — 200 грн, на півріччя — 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс — **49561**
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати на рік — 200 грн, на півріччя — 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс — **86683**
Періодичність виходу — 3 рази на рік
Вартість передплати на рік — 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс — **49291**
Періодичність виходу — 3 рази на рік
Вартість передплати на рік — 150 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Агентство «Медичний проект «Здоров'я України»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28 (29)**;
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 40250878, р/р 26002053157539
в ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

НАША АДРЕСА:
Видавничий дім
«Здоров'я України»,
03035, м. Київ,
вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: **+ 380 (44) 364-40-28**,
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
www.health-ua.com

Паллиативная терапия в нефрологической практике: современное состояние проблемы

В Каменце-Подольском состоялась конференция «Паллиативная нефрология». Ее организаторами выступили ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», Национальный почечный фонд Украины и Украинская ассоциация нефрологов. Тематика мероприятия – оказание помощи инкурабельным больным – обусловила активное участие в нем представителей общественной организации «Украинская лига содействия развитию паллиативной и хосписной помощи», которые рассказали о достижениях и проблемах в этом крайне важном сегменте специализированной помощи населению.

Несмотря на то что в своей практике врачам-нефрологам нередко приходится иметь дело с инкурабельными больными, а также пациентами, находящимися на бес-срочном лечении, тема паллиативной нефрологии затрагивается в ходе научно-практических конференций не так уж часто. Особенностью прошедшего мероприятия стал мультидисциплинарный подход, позволивший привлечь к работе конференции не только нефрологов, но и сотрудников хосписов, медицинских психологов, общественных деятелей, представителей духовенства.



Научная часть конференции открылась докладом «Мультидисциплинарность и дифференциация в современной нефрологии: паллиативная нефрология» директора ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины» (г. Киев), главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «Нефрология», члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Николая Алексеевича Колесника.

— Сегодня во всем мире наблюдается тенденция к внедрению в медицину принципа доказательности. Однако в паллиативной медицине этот принцип не всегда применим. Это связано с рядом особенностей, такими как: отсутствие доказательной базы применения тех или иных методов лечения среди пациентов с ожидаемо коротким сроком жизни; сложность оценки положительного результата лечения у инкурабельных больных; невозможность достоверно оценить прогностическую информацию о снижении риска конкретного события среди таких пациентов по ряду очевидных причин. Ответом на закономерный вопрос «что делать?» в данной ситуации может послужить высказывание Т.С. Hoffmanna (2014), заимствованное из одной его работы: «...Интуиция, клинический опыт, патофизиологическая целесообразность...»

Помочь практикующему врачу не ошибиться с тактикой ведения инкурабельных больных может понимание принципов оказания медицинской помощи данному контингенту. Пациентоориентированная помощь базируется на продуктивном общении, сопереживании, партнерстве. Участвуя в оказании такого вида помощи, необходимо изменить ее базовый принцип: не «какая проблема у пациента?», а «что важно для него?». Иными словами, больной и его родственники должны принимать непосредственное участие в формировании решений на всех этапах лечения.

Паллиативная помощь, целью которой является улучшение качества жизни больных и членов их семей, оказавшихся перед лицом смертельного недуга:

- поддерживает жизнь и рассматривает смерть как естественный процесс;
- не приближает и не отдалает смерть;
- стремится уменьшить боль и другие неприятные симптомы;
- включает в себя психологические и духовные аспекты помощи пациенту;
- обеспечивает больному возможность быть как можно более активным до конца жизни;
- предлагает систему поддержки членов семьи для уменьшения негативных последствий вследствие болезни и утраты близкого человека.

Исходя из вышесказанного основными составляющими оказания паллиативной помощи больным нефрологического профиля должны стать:

- создание индивидуальной программы паллиативного лечения;
- уменьшение/устранение боли;
- психологическая поддержка и психиатрическое лечение;
- духовная поддержка;
- коммуникация с больным и членами его семьи;
- так называемая помощь End of Life.

В практическом плане паллиативная помощь пациентам с хронической болезнью почек (ХБП) V ст. состоит в лечении артериальной гипертензии, коррекции анемии, улучшении кальциево-фосфорного обмена. Если такие больные принимают решение отказаться от гемодиализа,

помощь должна заключаться прежде всего в купировании болевого синдрома (БС) и лечении депрессии. Что касается коморбидных пациентов, то здесь важно избежать явления, когда каждый смежный специалист-консультант лечит «свое» заболевание. Помощь должна быть продуманной и комплексной, больному и его родственникам необходимо предоставить реалистичные оценки и прогнозы лечения. Своевременное распознавание приближения конца жизни пациента и доверительные отношения с ним и его семьей призваны оптимизировать паллиативную помощь и обеспечить адекватный контроль симптомов и психологического состояния. Безусловно, пациент должен иметь выбор относительно того, где находиться — в медицинском учреждении или дома.



С докладом «Организация мультидисциплинарного сотрудничества при оказании паллиативной помощи инкурабельным пациентам дома» выступил доцент кафедры паллиативной и хосписной помощи Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика (г. Киев), кандидат медицинских наук Анатолий Владимирович Царенко.

— Главной целью паллиативной помощи является поддержание качества жизни пациента на финальной стадии его болезни, максимальное облегчение физических и моральных страданий и самого больного, и его близких, а также сохранение человеческого достоинства перед лицом смерти. В течение последних нескольких десятилетий особенностями современной медико-демографической ситуации в Украине являются прогрессивное старение населения, высокий уровень заболеваемости и смертности от онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний и тяжелых осложнений хронических неинфекционных патологий, значительное распространение таких болезней, как ВИЧ/СПИД, туберкулез, вирусные гепатиты В и С, наличие особых категорий больных (ликвидаторы и пострадавшие в результате аварии на ЧАЭС, участники и жертвы боевых действий в зоне АТО). Все это требует создания и развития в Украине доступной и эффективной системы оказания населению паллиативной/хосписной помощи (ПХП).

Согласно современному определению ПХП является подходом, ориентированным на пациента и его семью и призванным обеспечить надлежащее качество жизни смертельно больным пациентам и их родственникам. Необходимость, важность, цивилизованность и успешность реализации такого подхода продемонстрированы на примере 60-летнего опыта оказания подобного рода помощи в таких странах, как Великобритания, США, Канада, Германия, Австралия и т. д.

Что представляет собой ПХП с современной точки зрения? Это, прежде всего, доступность профессиональной медицинской (в частности, хирургической, химио- и радиотерапевтической, фармакотерапевтической, реабилитационной, диетической и т. д.) и психологической помощи (оказываемой как больному, так и его родным). Не менее важна социальная составляющая (реализуется при участии социальных работников, волонтеров) и духовная поддержка со стороны священнослужителей соответствующей религиозной конфессии.

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что в Украине ежегодно в ПХП нуждаются примерно 600 тыс. пациентов (среди которых ~100 тыс. — нефрологического профиля) и почти 1,5 млн членов их семей, но только 5% из них имеют возможность получить ее в условиях хосписа или специализированного отделения ПХП. Сегодня в стране функционируют всего 2 центра ПХП, 7 хосписов и около 60 отделений ПХП (в общей сложности 1,5 тыс. коек для паллиативных больных при минимальной потребности в 4,5 тыс.). Более того, в отдельных регионах Украины нет ни одного учреждения или отделения ПХП; только в некоторых крупных городах существуют выездные бригады ПХП для оказания паллиативной помощи пациенту на дому, при этом сельское население в 100% случаев не имеет доступа к такому виду терапии!



Следовательно, большинство инкурабельных пациентов находятся дома под условным наблюдением семейного/участкового врача или (реже) в присутствии члена бригады скорой помощи.

Рассмотрим ситуацию в Киеве. Ежегодно здесь умирают около 30 тыс. человек, из которых 20 тыс. нуждаются в ПХП (из них 5 тыс. — пациенты нефрологического профиля). На практике стационарная ПХП в столице доступна в 3 специализированных отделениях (120 коек, что позволяет предоставлять необходимые услуги ~2 тыс. паллиативных пациентов в год). Очевидно, что ситуация в регионах еще более плачевная.

Сложности в оказании ПХП в Украине вызваны рядом причин, среди которых:

- отсутствие должным образом подготовленных специалистов по направлению «Паллиативная помощь» в медицинских учебных заведениях страны и, соответственно, специальности «врач ПХП»;
- пробелы в законодательной базе, следствием чего является несовершенство системы получения паллиативными пациентами (особенно находящимися дома) сильнодействующих лекарственных препаратов для купирования интенсивного БС;
- финансирование медицинской отрасли по остаточному принципу, что предопределяет невозможность создания необходимого количества хосписов во всех регионах страны, включая сельские.

Англичанка Сислей Сандерс, основательница мирового хосписного движения, писала: «Ты важен до последнего мгновения твоей жизни, мы будем делать все возможное, чтобы ты умер с миром и до последнего вдоха жил достойно». Эти слова можно считать своего рода девизом для тех людей, кто принимает активное участие в облегчении страданий пациентов с ограниченным сроком жизни. Хочется верить, что мировой опыт отношения к смерти как к неотъемлемой части жизни рано или поздно будет реализован и в нашей стране.



О симптомах ХБП и методах их коррекции проинформировала аудиторию кандидат медицинских наук Елена Николаевна Лобода (ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»).

— Как известно, ХБП определяется как повреждение почек либо снижение их функции в течение трех и более месяцев. Выделяют 5 стадий заболевания, которые отличаются как по тактике ведения,

так и по риску развития терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений. Современная классификация основана на двух показателях — скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и признаках почечного повреждения (протеинурия, альбуминурия). В зависимости от их сочетания и выделяют 5 стадий ХБП, при этом III-IV стадии соответствуют определению хронической почечной недостаточности (ХПН; снижение СКФ ≤60 мл/мин/1,73 м²); V стадия — терминальной ХПН.

Симптоматика ХБП в зависимости от стадии заболевания приведена в таблице.

Таблица. Симптоматика ХБП	
ХБП I ст.	Асимптомное течение / проявления первичного заболевания
ХБП II ст.	Асимптомное течение / проявления первичного заболевания
ХБП III ст.	Асимптомное течение / проявления первичного заболевания + анемия, утомляемость, мышечные подергивания
ХБП IV ст.	Вышеперечисленные проявления + анорексия, тошнота, расстройства сна, нейропатия, подагра
ХБП V ст.	Вышеперечисленные проявления + зуд, головная боль, когнитивные расстройства → смерть

В целом клиническая картина ХБП достаточно выражена. Причинами служат уремический синдром, наличие коморбидности (сахарный и несахарный диабет, сосудистые заболевания, поражения скелетно-мышечного аппарата). Ряд симптомов обусловлен проведением гемодиализа.

Согласно статистике наиболее частыми симптомами ХБП являются: утомляемость (97%), боль (82%), зуд (77%), сухость кожи (72%), нарушения сна (20-83%), тошнота (20-83%), тревожность (52%), депрессия (58%), анорексия (25-61%), мышечные подергивания (28-60%), головная боль (18-71%), симптом беспокойных ног (20-30%), одышка (11-55%), запор (8-57%). Принципы управления основными симптомами ХБП V ст. были представлены в документе End-Stage Renal Disease: Symptom Management and Advance Care Planning (American Family Physician, 2012). Рассмотрим ключевые положения.

Беспокойство и делирий. Наиболее часто используется галоперидол, т. к. для него характерно быстрое начало действия. Препарат требует коррекции дозы для пациентов с ХБП (на 50%), можно стартовать с дозы 1 мг перорально, в/м или в/в каждые 12 ч. Атипичные антипсихотики требуют сложной коррекции дозы, бензодиазепин (в связи с возможностью развития галлюцинаций) широко применяется только в терминальной стадии заболевания.

Анорексия. В первую очередь нужно обеспечить адекватный гемодиализ (минимизация уремии), лечение депрессии, пареза желудка, сухости слизистых оболочек. Возможно рассмотреть целесообразность применения дроабанола (запрещен в Украине), мегестрола или преднизолона (15-40 мг/сут).

Диспноэ. Важны регулярная физическая активность и оптимальный баланс жидкости. Возможно использование опиоидов для устранения рефрактерной одышки в терминальной стадии (например, фентанил 12,5 мкг в/в или п/к каждые 2 ч).

Утомляемость. Рекомендуются обеспечить адекватное лечение анемического синдрома, восстановить регулярную физическую активность, пройти курс лечения антидепрессантами (например, флуоксетин 20 мг перорально ежедневно).

Тошнота и рвота. Показаны адекватный диализ, ондансетрон (безопасен в обычных дозах), метоклопрамид (необходимо снижение дозы на 50%). При устойчивой тошноте следует рассмотреть возможность применения галоперидола.

Зуд. Результативны адекватный гемодиализ, соблюдение приема фосфатбиндеров, использование смягчающих топических препаратов. При необходимости целесообразно рассмотреть возможность использования антигистаминных средств, ондансетрона, фототерапии УФВ.

Сексуальная дисфункция. Рациональным считается исследование уровня тестостерона, лечение депрессии, при отсутствии противопоказаний — силденафил 25 мг перорально перед половым актом.

Расстройство сна. Среди первоочередных мероприятий — купирование боли, выявление и устранение симптома беспокойных ног и апноэ во сне, отказ от кофе и табакокурения, сведение к минимуму дневного сна. Показаны бензодиазепины и золпидем.

Синдром беспокойных ног. Тактика — клоназепам (0,5-1 мг перед сном), антагонисты дофамина, габапентин.

Таким образом, необходима коррекция симптомов уремического синдрома, коморбидных состояний и последствий хронического гемодиализа у пациентов с ХБП. Устранение указанных проявлений — зачастую весьма непростая задача. Также в числе важнейших целей ПХП — облегчение страданий пациента, особенно на IV и V стадиях патологии.



Проблеме купирования БС у пациентов с ХБП был посвящен доклад кандидата медицинских наук Людмилы Николаевны Снисарь.

— Боль является одним из наиболее распространенных и тревожных симптомов ХБП. Наравне с психоэмоциональными расстройствами, бессонницей и депрессией она напрямую ассоциирована со снижением качества жизни пациентов.

Согласно данным статистики, >60% пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, испытывают умеренную или интенсивную хроническую боль; непосредственно после сеанса диализа она отмечается примерно у 42% пациентов. С целью купирования БС применяют фармакологические, физиотерапевтические, хирургические, психиатрические методы. Фармакологическое лечение должно назначаться строго поэтапно в зависимости от выраженности БС. В нефрологии выбор обезболивающих препаратов определяется 3 параметрами: характером боли (нейропатическая, ноцицептивная или смешанная), ее выраженностью, тяжестью почечной дисфункции.

Крайне важно помнить, что доза анальгетиков зависит от стадии ХБП, так как фармакодинамика и фармакокинетика многих препаратов у пациентов с почечной недостаточностью существенно изменяются, а риск токсичности,

накопления лекарств и их метаболитов многократно возрастает.

Рассмотрим основные группы анальгетиков с позиции применения их в терапии пациентов с ХБП IV и V ст.

Рекомендованные к использованию:

- парацетамол: максимальная суточная доза 3,2 г;
- гидроморфон: возможно накопление его токсического метаболита, поэтому препарат не может быть рекомендован пациентам с ХБП V ст., не находящимся на гемодиализе;
- фентанил: не рекомендуется назначать пациентам с опиоидной зависимостью;
- метадон: обязателен контроль интервала QT на электрокардиограмме;
- габапентин: необходимо медленное титрование дозы до 600 мг/сут.

Использовать с осторожностью:

- оксикодон: недостаточно данных о безопасности для пациентов с ХПН;
- трамадол: использование таблетированных форм не рекомендовано пациентам, находящимся на диализе. Регулярное назначение возможно только в сочетании с парацетамолом. При СКФ <30 мл/мин/1,73 м² выведение трамадола снижается;
- нортриптилин: схож по действию с габапентином, но менее безопасен.

Не рекомендованные к использованию:

- морфин, кодеин, пропоксифен: у пациентов с ХБП их метаболиты не выводятся с мочой, а накапливаются, что и определяет нейротоксичность этих препаратов.



Тактику отбора и этапы подготовки кандидатов на трансплантацию почки проанализировал заведующий отделом трансплантации почки ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук Рубен Овакимович Зограбян.

— Трансплантация почки (ТП) признана оптимальным методом лечения пациентов с ХПН, который дает им возможность вернуться к полноценной жизни. Преимуществами ТП по сравнению с хроническим гемодиализом являются повышение продолжительности жизни и лучшее ее качество, предоставление более широких возможностей для социальной реабилитации, приемлемая экономическая составляющая лечения. Однако не стоит забывать, что ТП — это операция, сопряженная с определенными хирургическими и анестезиологическими рисками. В послеоперационном периоде в связи с необходимостью продолжительной иммуносупрессивной терапии возможно развитие побочных эффектов, связанных с вторичным иммунодефицитом. Поэтому на этапе предоперационной подготовки необходимо оценить потенциальные осложнения, противопоказания, факторы риска.

Одним из важнейших этапов ТП является нефрэктомия. Каковы показания к проведению предтрансплантационной нефрэктомии?

1. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек:
 - односторонняя или двусторонняя нефрэктомия показаны при отсутствии достаточного пространства для ТП, а также при наличии осложнений (инфицирование кисты, разрыв кисты с гематурией или без нее) и выраженного БС;
 - нефрэктомия может выполняться как перед трансплантацией, так и одновременно с ней.
2. Не поддающаяся медикаментозной коррекции артериальная гипертензия:
 - после выполнения двусторонней нефрэктомии, как правило, требуется менее интенсивная антигипертензивная терапия. Однако в настоящее время данная тактика используется все реже, что обусловлено появлением усовершенствованных методов коррекции артериальной гипертензии, а также применением более эффективных режимов гемодиализа.

3. Хронические инфекционные заболевания почек.

4. Подозрение на почечноклеточный рак или уротелиальные злокачественные новообразования.

5. Мочекаменная болезнь (нефрэктомия показана при наличии риска инфицирования на фоне мочекаменной болезни).

ТП является методом, универсальность которого с каждым годом неуклонно повышается.

Выделяют ряд противопоказаний к его применению.

Злокачественные новообразования. Наличие активного онкологического процесса является абсолютным противопоказанием к ТП, так как течение опухолевого процесса на фоне иммуносупрессивной терапии неизбежно будет прогрессировать. При наличии онкопатологии в анамнезе перед трансплантацией необходимо достичь полного контроля над процессом.

Инфекция — наиболее грозное потенциальное осложнение после ТП. Перед операцией необходимо провести скрининг для выявления возможных активных инфекционных процессов. При обнаружении очагов хронической инфекции



требуется их санация с привлечением смежных специалистов (оториноларингологов, стоматологов, гинекологов и т.д.).

Оценка инфекционного статуса реципиента и донора позволяет прогнозировать вероятность возникновения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. Перед выполнением трансплантации принципиальное значение имеет выявление таких возбудителей, как вирус гепатита В, С, ВИЧ, микобактерии, цитомегаловируса, *Treponema pallidum*. Для детей также обязательно исследование на EBV-инфекцию. Все вакцинации должны быть проведены до операции.

В связи с дефицитом донорского материала, сложностями процедуры трансплантации и возможным повышением послеоперационной смертности в первую очередь вмешательство должно проводиться пациентам, имеющим высокий потенциал длительного функционирования трансплантата. Недопустимо высокий риск неэффективной трансплантации отмечается при небольшой ожидаемой продолжительности жизни реципиента, а также при наличии тяжелой коморбидности. Пожилой возраст (старше 65 лет) сам по себе не является противопоказанием к трансплантации, но требует тщательного предтрансплантационного обследования для оценки состояния сердечно-сосудистой системы и исключения онкопатологии.

Первичное лабораторное обследование кандидата на трансплантацию (помимо оценки инфекционного статуса):

- иммунологические тесты (группа крови, HLA-типирование — локусы А, В и D, предсуществующие анти-HLA-антитела);
- гематологические показатели (время кровотечения, протромбиновое время, АЧТВ);
- оценка функции почек (креатинин, электролиты сыворотки, общий анализ и бактериальный посев мочи);
- определение метаболического статуса (глюкоза крови, гликозилированный гемоглобин, триглицериды, холестерин, гомоцистеин);
- оценка функции желудочно-кишечного тракта (анализ кала на скрытую кровь, амилаза сыворотки крови, трансаминазы, билирубин).

Инструментальные методы исследования, использование которых показано кандидату на трансплантацию почки:

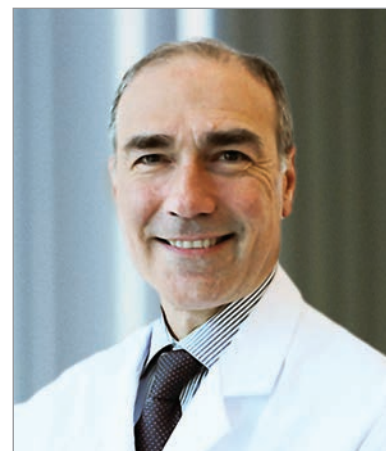
- электрокардиография;
- эхокардиография;
- ангиография (коронароангиография);
- компьютерная томография сосудов сердца;
- рентгенография органов грудной полости;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- фиброгастродуоденоскопия;
- колоноскопия;
- микционная цистография (при наличии показаний).

В ходе конференции слово было предоставлено ассистенту кафедры социальной медицины, организации здравоохранения и лечебно-трудовой экспертизы Запорожского государственного медицинского университета, кандидату медицинских наук Андрею Вячеславовичу Коваленко (архиепископ Запорожский и Мелитопольский Лука). Он выступил с докладом «Этические подходы в общении с incurable пациентами и их родственниками», в котором подчеркивалась важность духовной составляющей. Выступающий привел примеры из практики ведения incurable больных и ответил на вопросы аудитории, касающиеся значения религии для умирающих. Было отмечено, что основа медицины — милосердие, поэтому при отсутствии возможности помочь радикально нужно приложить максимум усилий, чтобы облегчить страдания больного.

«Нужно добавить дням жизни, если нельзя добавить жизни дней» — так писала в своем романе французская журналистка Анн-Дофин Жюлиан о последних месяцах жизни своей двухлетней дочери Таис. Доклады состоявшейся конференции как нельзя более ярко иллюстрируют необходимость такого подхода, ведь каждый человек достоин того, чтобы умереть достойно. Остается надеяться, что в ближайшем будущем обозначенные проблемы ПХП, в том числе в нефрологии, удастся решить, что в Украине начнет работать эффективная и доступная для всех категорий населения система оказания ПХП.

Подготовила **Александра Меркулова**

Инстилляции экзогенных гликозаминогликанов в ведении хронических заболеваний мочевого пузыря: обновленные доказательства



М. Ладзери

Одна из главных задач врача состоит в том, чтобы предоставлять безопасное и эффективное лечение пациентам в зависимости от их потребностей. Острый и хронический цистит, вызванный бактериальными, химическими или физическими раздражителями, остается значимой проблемой для урологов, гинекологов и других специалистов. Особые трудности возникают в ведении пациентов с мочепузырным болевым синдромом (МБС) и интерстициальным циститом (ИЦ) при отсутствии доказанной мочевой инфекции или другой патологии. Патофизиология острого и хронического цистита, МБС и ИЦ является сложной и до конца не изученной. Тем не менее существует консенсус, что ключевым звеном в развитии этих состояний выступают нарушение целостности эпителия (уротелия) и/или дефект его гликозаминогликанового компонента. Каскад патологических событий начинается с повреждения гликозамингликанов (ГАГ), которое при персистенции может вызывать хроническое повреждение уротелия или нейрогенное воспаление. Быстрое восстановление ГАГ-слоя с целью прерывания цикла воспаления и гиперсенситизации является основой лечения хронического цистита и МБС/ИЦ.

Патофизиология повреждения ГАГ

На раннем этапе повреждения ГАГ-слоя могут быть обусловлены различными причинами. Аутоиммунные заболевания, хронические бактериальные инфекции, химические агенты, противоопухолевые препараты (циклофосамид, БЦЖ) и облучение могут разрушать ГАГ уротелия. Повреждение этого «щита», в свою очередь, приводит к потере барьерной функции и проникновению нормальных (ионы H^+ , K^+ , Na^+ , Cl^-) и патологических (метаболиты цитотоксических препаратов, другие токсические субстанции) непосредственно в субэпителиальные слои мочевого пузыря. Эта инфильтрация через дефект ГАГ может вызывать воспаление или препятствовать заживлению поврежденных уротелиальных клеток и восстановлению ГАГ-слоя с формированием порочного круга. Кроме того, активируются немиелинизированные С-волокна в субуротелии, содержащие пептиды (субстанцию Р, нейрокинины А и В, брадикинин и пептид, связанный с геном кальцитонина, — CGRP) и селективно чувствительные к капсаицину. Эти волокна являются первичными афферентами, однако также могут играть роль в регуляции нижних мочевых путей посредством эфферентной активности. Афферентная функция, опосредуемая высвобождением нейропептидов центральными окончаниями, принимает участие в работе рефлекса мочеиспускания, ощущении боли и активации висцерального рефлекса. Эфферентная функция за счет высвобождения субстанции Р, CGRP и тахикининов регулирует сокращения гладких мышц, миграцию иммунных клеток, дегрануляцию тучных клеток и нейрогенное воспаление. Немиелинизированные сенсорные С-волокна обеспечивают котрансмиссию (когда аксоны высвобождают более одного нейротрансмиттера на каждый потенциал действия), локальную нейромодуляцию, а также пластичность нервной системы во время эмбрионального развития, старения, хронического воспаления и при травме спинного мозга. Активация сенсорных волокон вследствие дефекта ГАГ, приводящая к обратному току раздражителей к подслизистой оболочке, является первичным патофизиологическим механизмом учащенного мочеиспускания при хроническом цистите.

Если дефект ГАГ персистирует, хроническая стимуляция субуротелиальных тканей может вызывать висцеральную гиперчувствительность ноцицепторов мочевого пузыря. Нейрональная гиперчувствительность, то есть преувеличенное, ненормальное ощущение нормальных стимулов, клинически проявляется аллодинией — возникновением боли в ответ на неболевые стимулы (например, при опорожнении мочевого пузыря) и гипералгезией — повышенным

ощущением боли в ответ на незначительные болевые стимулы (например, высокоинтенсивная боль при легком воспалении). При этих состояниях центральная нервная система получает повышенную афферентную нагрузку от периферических окончаний мочевого пузыря. Эта нагрузка, в свою очередь, запускает центральные механизмы, усиливающие и поддерживающие эффект периферических сенсорных сигналов, что в итоге вызывает молекулярные изменения в периферических органах, спинном и головном мозге. Установлено, что изменения плотности нейропептидов в сенсорных нервах развиваются за период 5–7 дней и что этим изменениям предшествует активация ряда транскрипционных факторов. Изменения уровней факторов транскрипции c-jun и Oct-2, наблюдающиеся на ранних этапах воспаления, стимулируют рост нервов. Ядерный фактор каппа В (NF- κ B), присутствующий в индуцибельной форме в эукариотических клетках, активируется воспалительными медиаторами и принимает участие в развитии гиперчувствительности. Прямым последствием вышеуказанных изменений является повышение синтеза и высвобождения нейропептидов на уровне мочевого пузыря и центральной нервной системы. Клинически это проявляется хронической болью, учащенным мочеиспусканием, ноктурией и urgentными позывами, персистирующим нейрогенным воспалением и селективной экспрессией генов (например, c-fos). В сером веществе задних рогов спинного мозга наблюдаются спрутинг нервов и увеличение количества краниокаудальных и латеро-латеральных синапсов, что также способствует гиперчувствительности.

В соответствии с вышеприведенными данными раннее восстановление ГАГ-слоя путем инстилляций экзогенных ГАГ за счет ряда механизмов (ингибирование адгезии иммунных комплексов к полиморфноядерным клеткам, ингибирование миграции и агрегации лейкоцитов, регуляция пролиферации фибробластов и эндотелиальных клеток, ускорение заживления соединительной ткани и др.) может прерывать порочный круг и предотвращать прогрессирование хронического воспаления мочевого пузыря. В качестве экзогенных ГАГ применяются гиалуроновая кислота (ГК), хондроитинсульфат (ХС), гепарин и пентосанполисульфат. Наибольшая доказательная база накоплена для ГК и ее комбинации с ХС.

Клиническая доказательная база Инфекции мочевых путей

На протяжении жизни каждая вторая женщина испытывает по крайней мере один эпизод инфекции мочевых путей (ИМП), при этом в 20–50% таких случаев в течение

6 мес развивается рецидив. В США у 15% женщин ИМП наблюдаются не менее одного раза в год. У мужчин в возрасте от 17 до 79 лет заболеваемость ИМП составляет 2,2% в год. Симптомы ИМП, особенно при рецидивной инфекции, оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни, трудоспособность, физическое и эмоциональное функционирование, общий уровень энергии, сексуальные и социальные отношения и здоровье в целом.

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU, 2015) первоочередной целью лечения ИМП является эрадикация инфекции путем назначения антимикробных препаратов, таких как левофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, нитрофурантоин, цефаклор, цефалексин, фосфомидин и др. Недостатки данного подхода включают риск побочных эффектов и повышение антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Несмотря на наличие высокоэффективных антимикробных агентов, ИМП остаются значимой терапевтической проблемой. Ключевую роль в инициации, развитии, персистенции и рецидиве ИМП играют взаимоотношения между макроорганизмом и уропатогенами. Со стороны уропатогенов выступают такие факторы, как адгезины, системы сидерофоров, липополисахариды, биопленки, токсины, аутопереносчики, капсулы, жгутики и фимбрии, метаболические свойства, уреазы, патогеномика и др. В свою очередь, макроорганизм противопоставляет данным факторам защитные механизмы, обеспечивающие естественную резистентность к бактериальной колонизации, — регулярное опорожнение мочевого пузыря, pH и осмоляльность мочи, не поддерживающие рост бактерий, а также уротелиальные ГАГ, формирующие физический барьер. Кроме того, ГАГ обладают гидрофобными свойствами, что делает внутреннюю стенку мочевого пузыря непроницаемой для содержимого мочи.

Изначально экзогенные ГАГ изучались у пациентов с МБС/ИЦ, у которых другие методы лечения были неэффективными. В серии последующих исследований была продемонстрирована результативность ГАГ в профилактике рецидивных ИМП у пациентов, имевших по крайней мере 3 эпизода бактериального цистита за последний год.

В ранних наблюдательных исследованиях было установлено, что экзогенная интравезикальная ГК значительно уменьшает рецидивы ИМП (Constantinides et al., 2004; Lirovac et al., 2007). Эти данные стали основанием для проведения проспективного исследования эффектов ГАГ у пациентов с рецидивами ИМП (Damiano et al., 2011). В этом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании

пациенты получали ГАГ (4 внутривезикальные инстилляции с интервалом 4 нед, затем 5 инстилляций с интервалом 1 мес) или плацебо на протяжении 12 мес. По сравнению с группой плацебо в группе ГАГ наблюдались значительное снижение частоты рецидивов ИМП (87 vs 10%; $p < 0,05$) и общего количества рецидивов с 6-го по 12-й месяц лечения, увеличение времени до первого рецидива (53 vs 185 дней; $p < 0,05$) и улучшение качества жизни. Симптомы (тазовая боль, urgentные позывы и частота мочеиспускания) также уменьшались значительно более выражено в группе ГАГ ($p < 0,001$).

De Vita и соавт. (2010) сравнивали экзогенные интравезикальные ГАГ и антибиотикопрофилактику у женщин с рекуррентными ИМП. После 12 мес наблюдения интравезикальная терапия значительно снижала частоту рецидивов ИМП и улучшала другие показатели. В частности, терапия ГАГ продемонстрировала преимущество по количеству рецидивов (1 vs 2,3; $p = 0,02$), среднему количеству мочеиспусканий за 3 дня (17,8 vs 24,2; $p = 0,04$), симптомам по визуальной аналоговой шкале (боль 1,6 vs 7,8; $p < 0,001$), оценке по шкале тазовой боли, urgentности и частоты мочеиспусканий PUF (11,2 vs 19,6; $p < 0,001$), качеству жизни по шкале KHQ (11,2 vs 19,6; $p < 0,001$) и максимальной цистометрической емкости (380 vs 229 мл; $p < 0,001$). Как и в работе Damiano и соавт., переносимость ГАГ была хорошей, серьезные побочные эффекты не регистрировались.

Cicione и соавт. (2014) оценивали эффективность интравезикальных инстилляций ГАГ в качестве неантибиотического подхода к профилактике рецидивов ИМП у женщин, наблюдавшихся в 7 европейских клиниках. После 12 мес терапии частота эпизодов ИМП снизилась с $4,13 \pm 1,14$ до $0,44 \pm 0,50$ в год ($p = 0,01$), время до первого рецидива увеличилось с $94,8 \pm 25,1$ до $178,4 \pm 37,3$ дня ($p = 0,01$). Также имели место уменьшение симптомов и улучшение качества жизни.

Таким образом, интравезикальная терапия, направленная на восстановление ГАГ-слоя мочевого пузыря, является перспективной неантибиотической стратегией профилактики рецидивов ИМП.

Мочепузырный болевой синдром / интерстициальный цистит

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологии (EAU, 2015) экзогенная интравезикальная ГАГ-заместительная терапия улучшает целостность и функцию мочевого пузыря и является терапевтической опцией у пациентов с МБС/ИЦ, особенно в отсутствие ответа на другое лечение.

В 1996 г. Morales и соавт. наблюдали полный или частичный ответ на инстилляции ГАГ у 71% пациентов с МБС/ИЦ после 1 года терапии. В исследовании Engelhardt

и соавт. (2011) у 50% пациентов после инстилляций ГК была достигнута полная ремиссия симптомов со стороны мочевого пузыря; высокая эффективность ГК сохранялась на протяжении 5 лет без применения других методов лечения.

В открытом 12-месячном исследовании у пациентов с МБС/ИЦ Steinhoff и соавт. (2002) изучали эффективность экзогенных ГАГ (4 инстилляций с интервалом 1 нед, затем ежемесячно). Частота ответа (уменьшение симптомов) составила 67%.

Poggi и соавт. (2012) оценивали эффективность интравезикальных ГАГ у пациентов с МБС/ИЦ. После завершения курса лечения отмечены значительное уменьшение боли, urgenности, количества мочеиспусканий в день, улучшение среднего объема мочеиспускания, индекса симптомов ИЦ ICSI и балла опросника PUF. Эти результаты были подтверждены в исследовании Cervigni и соавт. (2012), в котором 12-месячная интравезикальная ГАГ-терапия у пациентов с МБС/ИЦ обеспечила длительный (в течение ≥ 3 лет) профилактический эффект в отношении симптомов и улучшение качества жизни.

В другом исследовании Cervigni и соавт. (2014) сравнили эффективность двух препаратов ГАГ (ГК + ХС vs диметилсульфоксид), назначаемых в виде внутривезикальных инстилляций пациентам с МБС/ИЦ. Препарат, содержащий ГК и ХС, обеспечивал значительно большее уменьшение симптомов и ассоциировался с меньшей частотой побочных эффектов по сравнению с диметилсульфоксидом.

Несмотря на некоторые ограничения, результаты вышеуказанных исследований подтвердили роль интравезикальных инстилляций ГАГ (ГК в виде монотерапии и в комбинации с ХС) в качестве эффективного и безопасного метода лечения МБС/ИЦ.

Химический и лучевой цистит

Химиотерапия (ХТ) и лучевая терапия (ЛТ) могут вызывать как острый, так и хронический цистит. Для ХТ- и ЛТ-индуцированного цистита характерны симптомы наполнения и гематурия; первичным триггером предположительно является повреждение ГАГ-слоя уротелия. С целью профилактики и лечения данного состояния широко используется заместительная терапия ГАГ.

В исследовании Shao и соавт. (2012) пациентов, получающих ЛТ по поводу гинекологических злокачественных новообразований, рандомизировали для получения инстилляций ГК или гипербарической кислородотерапии. Оба метода лечения одинаково эффективно уменьшали гематурию, боль и частоту мочеиспускания через 6 и 12 мес, при этом ГК в большей степени снижала частоту мочеиспусканий через 12 мес.

В проспективном исследовании Sommariva и соавт. (2014) изучали эффекты интравезикальной ГАГ-терапии у пациентов с поздним симптомным лучевым циститом. Пациенты с тяжелой гематурией получали инстилляций ГАГ по следующей схеме: 5 дней в неделю в 1-й месяц, 3 дня в неделю во 2-й месяц, 2 дня в неделю в 3-й месяц, 1 день в неделю с 4-го по 6-й месяц, каждые 2 нед в 7-й и 8-й месяцы, каждые 3 нед в 9-й и 10-й месяцы и 1-2 раза в месяц в оставшийся период терапии (общая продолжительность лечения — 12 мес). Исходно средняя функциональная емкость мочевого пузыря составляла 66,9 мл. Через 3 мес этот показатель увеличился до 101,9 мл, через 12 мес — до 174,4 мл ($p < 0,05$). Частота мочеиспусканий уменьшилась с исходных 14,6 р/сут до 10,5 и 8,8 р/сут через 3 и 12 мес лечения соответственно. Значительное улучшение после 3 и 12 мес терапии также наблюдалось в отношении качества жизни, которое оценивалось по опросникам EQ-5D и EQ-5D VAS.

Giannessi и соавт. (2014) наблюдали группу мужчин с циститом и ноктурией, связанными с постлучевой болью в мочевом пузыре. Авторы пришли к выводу, что внутривезикальные

инстилляций ГАГ эффективны в уменьшении ноктурии, частоты urgenных позывов и боли при постлучевом МБС.

Интравезикальная терапия вакциной БЦЖ считается эффективной в снижении частоты рецидивов и прогрессирования рака мочевого пузыря без мышечной инвазии. В то же время этот метод ассоциируется с выраженными локальными побочными эффектами, в частности с химическим циститом, не отвечающим на традиционное лечение.

Imperatore и соавт. (2014) оценивали эффективность инстилляций ГК + ХС у пациентов с тяжелым БЦЖ-индуцированным циститом. На протяжении всех 12 нед терапии наблюдались значительное и прогрессивное уменьшение боли, urgenных позывов, частоты мочеиспусканий за 24 ч и увеличение среднего объема мочеиспускания. Авторы пришли к выводу, что интравезикальные инстилляций ГАГ являются эффективной стратегией ведения

рефрактерного БЦЖ-индуцированного химического цистита.

Наконец, Torazio и соавт. (2014) установили, что назначение ГК может снижать побочные эффекты БЦЖ. В этом исследовании пациентов с неинвазивным раком мочевого пузыря высокого риска рандомизировали для интравезикальной терапии БЦЖ или БЦЖ в комбинации с ГК. В группе комбинированного лечения зафиксированы значительное уменьшение боли, частоты мочеиспусканий и улучшение оценки по международной шкале простатических симптомов (IPSS).

Выводы

На сегодня доказано, что нарушение уротелиального барьера может вызывать или усугублять различные хронические заболевания МП, такие как МБС/ИЦ, рецидивные ИМП, химический и радиационный цистит. Эти различные нозологии, в прошлом считавшиеся отдельными заболеваниями, в настоящее время рассматриваются как

состояния с единым патофизиологическим элементом — дисфункцией уротелия с ассоциированным повреждением ГАГ-слоя.

В соответствии с этим постулатом был разработан новый подход к ведению вышеуказанных заболеваний, основанный на восстановлении ГАГ. В клинических исследованиях интравезикальная инстиляция ГК и/или ХС в качестве ГАГ-заместительной терапии продемонстрировала высокую эффективность при ИМП и МБС/ИЦ. Важнейшим преимуществом такого лечения является исключительно благоприятный профиль безопасности.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Lazzeri M., Hurle R., Casale P. et al. Managing chronic bladder diseases with the administration of exogenous glycosaminoglycans: an update on the evidence. *Ther Adv Urol* 2016; 8 (2): 91-99.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

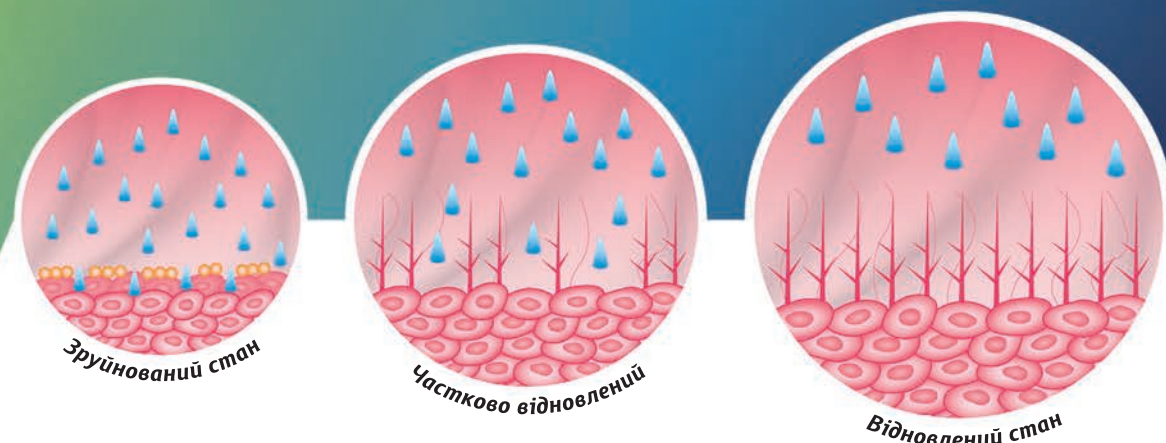


INSTYLAN

ІНСТІЛАН

розчин стерильний на основі гіалуронової кислоти для інтравезикального введення

Природне відновлення бар'єрної функції сечового міхура



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



Скорочена інструкція для медичного застосування виробу медичного призначення INSTYLAN (Інстілан) — розчин стерильний на основі гіалуронової кислоти для інтравезикального введення. Склад: Гіалуронат натрію — 80 мг, Фосфатний буфер pH 7,3 — до 50 мл. Показання до застосування: Розчин призначено для тимчасового захисту та відновлення слизової оболонки сечового міхура при різних м'яких (уретро-цистостаз, променева терапія та інше). Хронічний/рецидивний цистит, променевий цистит, інтерстиціальний цистит, гіперактивний сечовий міхур, затримка сечі або утворення пухлин, що викликані циститом. Протипоказання: Підвищена чутливість до компонента. Вагітні жінки та жінки, які годують грудьми. Діти. Спосіб застосування та дози: INSTYLAN призначений для інстиляції в сечовий міхур, яку повинен виконувати лікар, що має спеціальну підготовку, у спеціально обладнаному приміщенні, з дотриманням всіх правил асептики. INSTYLAN вводиться внутрішньоміхурово. 1 раз на тиждень. Курс складає від 4-х до 12-ти інстиляцій. Перед застосуванням температура пакету повинна бути не менше 20°C. Перед введенням INSTYLAN слід спорожнити сечовий міхур. INSTYLAN вводиться в порожнину сечового міхура за допомогою урологічного катетера на строк від 30-ти хвилин до 2-х годин. PC M03 УКРАЇНИ № 13660/2014 від 16.10.2014

Профилактика и скрининг рака предстательной железы: состояние проблемы

Об актуальных вопросах профилактики и скрининга рака предстательной железы (РПЖ) рассказывает главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Урология», руководитель научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский.



Э.А. Стаховский

? Эдуард Александрович, какие существуют проблемы с ранней диагностикой РПЖ?

— При изучении состояния специализированной помощи больным РПЖ были выявлены серьезные недостатки в организации диагностического и лечебного процессов, что свидетельствует как о крайне неудовлетворительной работе урологической службы в Украине в целом, так и о низком уровне онкологической грамотности населения и врачей-урологов. В нашей стране отсутствуют скрининговые программы, позволяющие выявлять РПЖ на ранних стадиях. В связи с этим у многих пациентов заболевание выявляют в запущенной (IV) стадии, что существенно снижает продолжительность их жизни. Отмечу, что показатель 5-летней выживаемости больных РПЖ в Украине составляет 51,9%, тогда как в странах Восточной Европы — 72,8%, Центральной Европы — 89,3%, Северной Европы — 84,3%. Эти данные наглядно демонстрируют актуальность и масштаб проблемы РПЖ в Украине и подчеркивают необходимость незамедлительного проведения соответствующих мероприятий по улучшению организации онкологической помощи пациентам этой категории. Также важны повышение профессиональной квалификации врачей-урологов, формирование стремления к получению новых знаний и применению их в клинической практике.

? Какие основные методы следует применять для профилактики РПЖ?

— На протяжении последних десятилетий предложены различные вещества для профилактики РПЖ. Среди них — ингибиторы 5 α -редуктазы, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы циклооксигеназы-2, статины, а также витамины и пищевые добавки. Были проведены многочисленные исследования этих веществ, в ходе которых получены противоречивые результаты. Поэтому в 1994 г. начато большое клиническое исследование по изучению эффективности финастерида в химиопрофилактике РПЖ — Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT). Целью этой работы являлась оценка эффективности ингибитора 5 α -редуктазы финастерида как онкопротектора РПЖ на основании анализа результатов клинического исследования по профилактике РПЖ. Через 18 лет анализ указывал на значительное снижение риска развития РПЖ в группе финастерида по сравнению с группой плацебо (10,5 против 14,9%), относительное снижение риска развития РПЖ достигло 30%. Авторы определили, что у пациентов с диагностированным РПЖ частота возникновения низкодифференцированного РПЖ (индекс Глисона ≤ 6) в группе финастерида значительно ниже по сравнению с группой плацебо. Также авторы отметили интересный парадокс в отношении высокоагрессивного рака с индексом Глисона 7–10. Несмотря на общее снижение заболеваемости РПЖ, его высокоагрессивные формы преобладали в группе финастерида — 6,4 против 5,1% в группе плацебо. Анализ результатов исследования через 18 лет показал у 333 (3,5%) пациентов группы финастерида наличие опухолей высокой степени злокачественности, а в группе плацебо — у 286 (3%).

? Благодаря результатам этого исследования финастерид применяли как препарат химиопрофилактики РПЖ. Как Вы можете объяснить результаты этих испытаний?

— Результаты исследований можно трактовать так, что применение данного препарата провоцирует у пациентов развитие агрессивных форм РПЖ. И это стало сдерживающим фактором против широкого применения финастерида для химиопрофилактики РПЖ в связи с опасениями, что может увеличиться количество случаев рака IV степени, а значит, и смертность. В ходе поиска причин этого парадокса установлены следующие факты:

- финастерид значительно повышает чувствительность ПСА, что улучшает общую диагностику РПЖ, но в то же время ведет к образованию опухолей высокой степени злокачественности;
- финастерид значительно улучшил чувствительность ПРИ предстательной железы для выявления рака;
- финастерид эффективно способствовал выявлению высокоагрессивных форм РПЖ по результатам биопсии.

Это обусловлено уменьшением объема предстательной железы и, как следствие, улучшением диагностики;

- в вышеупомянутом исследовании в группе финастерида намного реже встречается интраэпителиальная неоплазия по сравнению с группой плацебо.

Таким образом, мы полагаем, что данные клинических исследований могут служить обоснованием для применения финастерида с целью профилактики РПЖ, особенно с учетом таких преимуществ, как предотвращение прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы и осложнений, связанных с этим заболеванием. В контексте профилактики РПЖ наиболее изучен финастерид, и его целесообразно применять при увеличенной предстательной железе, повышенном уровне ПСА и, кроме того, отрицательных результатах биопсии предстательной железы.

? Ситуация в Украине свидетельствует о том, что уровень заболеваемости РПЖ в ближайшие 10 лет возрастет в 2 раза, а смертности от него — в 1,6 раза. Известно, что внедрение скрининга способно внести существенный вклад в решение данной медико-социальной проблемы. Расскажите об этом, пожалуйста.

— На протяжении последних 20 лет клиницисты сконцентрировали свое внимание на использовании ПСА для ранней диагностики РПЖ (до его превращения в инкурабельный). В результате значительно увеличилась выявляемость этого заболевания и снизились показатели смертности. Но внедрение скрининга вызвало много вопросов. Например, повышение частоты диагностики в ряде случаев было обусловлено гипердиагностикой, что приводило к ухудшению качества жизни. Противоречия также связаны с эффективностью снижения смертности: для того чтобы предупредить одну смерть от РПЖ, необходимо подвергнуть скринингу неоправданно большое количество мужчин. В результате многих исследований определены эффективные подходы и рекомендации по оценке показателей ПСА, диагностике и лечению РПЖ. Агрессивность течения РПЖ во многом зависит от степени дифференцировки опухоли при установлении диагноза. У пациентов с индексом Глисона 8–10 локальная опухоль может быстро метастазировать, что приводит к смерти больного. А у пациентов с индексом Глисона ≤ 6 могут полностью отсутствовать симптомы заболевания, причем опухоль может и не прогрессировать, но в результате смерть больного наступит от других причин, а не от РПЖ.

Кроме того, анализ двух исследований выявил высокий показатель смертности у пациентов, у которых изначально индекс Глисона определялся в >7 баллов. В связи с этим можно предположить, что пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет, у которых первоначальный показатель Глисона составил >7 баллов, нуждаются в применении протокола скрининга и радикальных методов лечения.

Многие исследования были посвящены поиску маркера ранней диагностики РПЖ, так как это является актуальной проблемой в онкоурологии. Активное внедрение скрининга существенно повлияло на показатели заболеваемости РПЖ и смертности от него. С началом использования метода определения ПСА также значительно улучшились показатели 5-летней выживаемости больных. Помимо существенных изменений в показателях заболеваемости и смертности, тестирование на ПСА привело еще и к выявлению большего количества больных с РПЖ, у которых злокачественный процесс не распространился за пределы предстательной железы.

? Безусловно, ПСА как маркер РПЖ и его применение для скрининга считаются весьма эффективными, но при этом существуют определенные ограничения и сложности. В чем они заключаются?

— Дело в том, что ПСА не является специфичным для РПЖ, и фактически содержание ПСА в сыворотке крови может повышаться при доброкачественных процессах (например, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, острая задержка мочи, простатит, воспалительные процессы, травма предстательной железы).

Спорным остается вопрос, каким должен быть в норме верхний предельный уровень содержания ПСА. Исторически в качестве такого уровня было принято значение 4 нг/мл, при превышении которого рекомендовалось проведение биопсии. Однако, изучив ряд исследований по этому вопросу, мы пришли к выводу, что скрининг РПЖ с использованием ПСА улучшает раннее диагностирование заболевания и снижает смертность от него. При этом гипердиагностика и гиперлечение не позволяют внедрить в практику программу скрининга на государственном уровне. Необходимо искать пути решения этой проблемы. В настоящее время наметились определенные тенденции к снижению количества случаев гипердиагностики и гиперлечения благодаря профилактике РПЖ, активному наблюдению за больными с низкой агрессивностью опухоли и внедрению прогностических методов, позволяющих оценить индивидуальные риски возникновения РПЖ. Одним из наиболее распространенных методов такого рода является калькулятор риска¹, учитывающий уровень ПСА в сыворотке, семейный анамнез, данные ПРИ и предыдущих биопсий. Еще один способ рассчитать риск — метод Европейской исследовательской группы², базирующийся на 6 различных моделях логистической регрессии с оценкой риска положительной биопсии на основе уровня ПСА в сыворотке, объема предстательной железы, ПРИ, результатов трансректального ультразвукового исследования и предыдущих биопсий.

Сравнительный анализ этих двух калькуляторов риска показал, что калькулятор, разработанный Европейской исследовательской группой, более эффективен и может использоваться как урологами, семейными врачами, узкими специалистами, так и самими пациентами.

Следует отметить, что факторы риска имеют большое значение для прогнозирования. Возраст, отягощенный семейный анамнез являются достоверными факторами риска развития РПЖ. РПЖ поражает преимущественно лиц пожилого возраста (средний возраст на момент установления диагноза — 67 лет). Фактор наследственной предрасположенности также играет определенную роль. Так, при наличии РПЖ у родственника первой степени родства вероятность развития РПЖ на протяжении жизни повышается в 2 раза, а при наличии двух таких родственников этот риск становится четырехкратным.

Все вышеизложенное указывает на то, что отсутствие скрининга РПЖ или отказ от него могут негативно сказаться на здоровье мужчин. Необходимы тщательная диагностика и выявление этого заболевания на ранних стадиях для предотвращения смерти вследствие РПЖ. Американские ученые пришли к выводу, что в случае прекращения скрининга РПЖ увеличится количество больных с поздними стадиями заболевания. Так, до 2025 г. летальность по причине от РПЖ в США составит 36–57 тыс. случаев, которые можно предотвратить при своевременном обследовании в рамках скрининговых программ.

? Что бы Вы порекомендовали нашим читателям и своим коллегам?

— Я считаю, что в нашей стране, несмотря на некоторые сложности, существуют все необходимые возможности для эффективной и результативной работы. Отсутствие в Украине финансовых средств для проведения обширных эпидемиологических исследований диктует необходимость глубокого анализа мирового научного опыта и поиска эффективных путей решения проблемы. Главное — постоянно двигаться вперед: получать новые знания, совершенствовать собственные умения и навыки, добросовестно и ответственно относиться к своей профессии. Результатом такого подхода станет улучшение лечения, а в конечном итоге и увеличение выживаемости пациентов. Хочу еще раз подчеркнуть: при вовремя диагностированном РПЖ возможно вылечить пациента при небольших экономических затратах. И наоборот, позднее выявление этого заболевания резко ухудшает прогноз — при запущенных стадиях РПЖ можно только сдерживать прогрессирование заболевания или облегчать состояние пациента за счет дорогостоящего лечения.

Подготовила **Снежана Галустова**



¹ <http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/uroriskcalc.jsp>
² www.prostatecancer-riskcalculator.com

Ін'єкційна ефективність в таблетках*

при циститах
і пієлонефритах¹



Супракс® Солютаб® Цефіксим

Препарат вибору для терапії неускладнених ІСШ
в умовах зростаючої резистентності до фторхінолонів^{2,4}

- Висока активність у відношенні *E. coli*³⁻⁵
- Висока концентрація в сечі та тканинах⁶⁻⁸
- Зручний режим дозування 1 раз на день¹

Список літератури:

1. Інструкція по застосуванню лікарського препарату Супракс® Солютаб®
2. Синякова Л.А., Косова И.В. Антимикробная терапия неосложненных инфекций мочевых путей. *Consillium medicum*, 2014 (16), №7, с. 29-33.
3. Kresken M. et al. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22:63.e1-63.e.5.
4. Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В. и соавт. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. Москва: Издательство «Пре100принт», 2014. 121 с.

Коротка інформація з інструкції по застосуванню:

Склад: Діюча речовина: цефіксим; 1 таблетка містить 400 мг цефіксиму (у вигляді цефіксиму три гідрату). **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Фармакотерапевтична група.** Антибіотик групи цефалоспоринов III покоління. Код АТС J01D D08. **Показання.** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції дихальних шляхів; ЛОР-органів; гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів; гостра неускладнена гонорея. **Протипоказання.** Гіперчутливість до цефіксиму або компонентів препарату, інших цефалоспоринов або пеніцилінів. Хворі на порфірію. Дитячий вік до 12 років (рекомендується прийом суспензії для точного дозування). Супракс® Солютаб® не слід приймати пацієнтам з явною схильністю до алергії в анамнезі (наприклад, пацієнти, що мають в анамнезі кропив'янку або висипання на шкірі) або з бронхіальною астмою. **Спосіб застосування та дози.** Для дорослих і дітей віком від 12 років добова доза становить 400 мг за 1 або 2 прийоми. Таблетку можна проковтнути цілою, запиваючи достатньою кількістю води, або розчинити у воді і випити отриманий розчин відразу після приготування. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Таблетка може бути розділена на 2 дози. Тривалість лікування залежить від характеру перебігу захворювання і виду інфекції. Після зникнення симптомів інфекції і / або гарячки доцільно продовжувати прийом препарату протягом щонайменше 48-72 годин. З метою запобігання ускладненням застосування цефіксиму при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів або сечовивідних шляхів зазвичай триває 10-14 днів. При інфекціях, викликаних бета-гемолітичним стрептококом групи А, з метою запобігання виникнення пізніх ускладнень (гострого суглобового ревматизму, гломерулонефриту) лікування повинно тривати не менше ніж 10 днів. При неускладненій гонорей препарат призначають у дозі 400 мг одноразово. При неускладнених інфекціях нижніх сечових шляхів у жінок препарат може застосовуватися протягом 1-3 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю препарат варто призначати з обережністю; при кліренсі креатиніну < 20 мл/хв. необхідним є зменшення добової дози препарату до 200 мг. Для пацієнтів літнього віку немає застережень до дозування, пов'язаних з віком. **Побічні реакції.** Транзиторна лейкопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, тромбоцитопенія або еозинфілія. Відзначалися окремі випадки порушень згортання крові, алергійні реакції (наприклад кропив'янка, свербіж шкіри), синдром Лайелла (у цьому випадку препарат варто негайно відмінити); інші алергійні реакції, зв'язані із сенсibiliзацією (зокрема лікарська гарячка, сироватко подібний синдром, гемолітична анемія та інтерстиціальний нефрит; мультиформна еритема, синдром Стивена-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз). Головний біль, запаморочення, дисфорія. Реакції з боку травного тракту. Біль у животі, порушення травлення, нудота, блювання, діарея, метеоризм, псевдомембранозний коліт, підвищення рівня лужної фосфатази і трансаміназ. Окремі випадки гепатиту і холецистичної жовтяниці. Невелике підвищення рівня сечовини або креатиніну в сироватці крові, гематурія. Генітальний свербіж, вагініти, моніліаз.

ТОВ «Астлас Фарма» 04050, м. Київ, вул. Миколи Пимоненка, 12, корп. 7В, оф. 7В/41, тел. (044) 490-68-25, факс (044) 490-68-26 SU5/2016/0010/UA
ІСНУЮТЬ ПРОТИПОКАЗАННЯ. ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЬ З ІНСТРУКЦІЄЮ ПО МЕДИЧНОМУ ЗАСТОСУВАННЮ www.drlz.com.ua



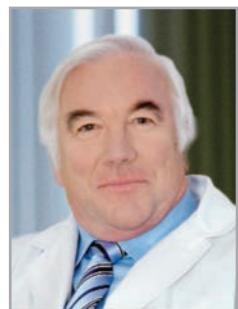
UA11912/01/01

5. Палагин И.С. и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012, Том 14, № 4, с. 280-302.
 6. Гаджиева З.К. Особенности подхода к диагностике и лечению рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. *Урология*, 2013, №3, с. 84-91.
 7. Stone J.W. et al. Cefixime, in-vitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1989) 23, 221-228.
 8. Leroy A. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 1995. 39 (6): 1240-1242.
- * Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. *Справочник поликлинического врача.* №6, 2014 г., стр. 4-6.

Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей: за и против

В настоящее время инфекции мочевых путей (ИМП), несмотря на успехи в диагностике и лечении, продолжают оставаться одной из наиболее важных проблем урологии и медицины в целом. Ежегодно в мире регистрируется более 150 млн случаев ИМП. Оценить заболеваемость ИМП более точно не представляется возможным, так как во многих странах, в том числе в Украине, не существует четкой статистики в отношении данной категории заболеваний. Ситуация осложняется особенностями процесса диагностики, базирующегося как на симптомах заболевания, так и на результатах бактериального посева, хотя в большинстве случаев диагноз ИМП устанавливается без этого исследования.

Трудностями диагностики и статистического учета заболеваемости круг проблем ведения пациентов с ИМП не ограничивается. Разумеется, наибольшую сложность вызывает самая дискуссионная тема — рациональная терапия, в отношении которой существует множество мнений, порой противоречащих друг другу. Разногласия по поводу подходов к лечению ИМП прежде всего относятся к применению антибактериальной терапии. В каких случаях использование антибиотиков — необходимость, а в каких — необоснованная мера? Какие антибактериальные препараты на сегодня имеют оптимальный спектр эффективности в отношении тех или иных ИМП? Что такое иммунопрофилактика в урологии? На эти и другие вопросы исчерпывающие ответы были даны в ходе сателлитного симпозиума «Антибактериальная терапия — за и против» в рамках научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной сексологии и андрологии» (г. Киев).



Открыл симпозиум **главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Сексология», президент Ассоциации сексологов и андрологов Украины, заведующий отделом сексологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Игорь Иванович Горпинченко**, который представил доклад «Парадигма диагностики и лечения инфекций

в урологической практике сквозь призму репродуктивной функции мужчины».

— Хронический простатит (ХП) — это воспалительное заболевание предстательной железы, характеризующееся болью в области таза и тазовых органов, нарушениями мочеиспускания и половой функции. Важно отметить, что данное заболевание представляет собой комплекс соматических симптомов и психологических проблем, о чем, к сожалению, достаточно часто забывают практикующие урологи. Проблема воспалительных заболеваний предстательной железы является чрезвычайно актуальной для всей системы здравоохранения, ведь ежегодно на 1 тыс. мужских врачебных посещений 76 обращений приходится на заболевания органов мочеполовой системы, из которых в ≥20 случаев имеет место простатит (US National Centre for Health Statistics). При этом бактериальная природа простатита подтверждается лишь в 10% случаев, остальные 90% относятся к так называемому простатическому болевому синдрому (Engeler D. et al., 2012).

Вообще, простатит сопровождается масса мифов и заблуждений. Рассмотрим некоторые из них.

Миф 1. Не менее 80% мужчин страдают ХП.

На самом деле, по данным разных авторов, этот показатель варьирует в пределах 9–35%, хотя при аутопсии признаки ХП обнаруживаются примерно в 44% случаев.

Миф 2. ХП приводит к импотенции.

По нашим данным, лишь 10% сексуальных расстройств обусловлены простатитом. В то же время 58% больных ХП имеют сексуальные расстройства того или иного характера.

Миф 3. ХП приводит к раку простаты и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Данных от прямой связи ХП с гиперпластическими процессами простаты на сегодня нет. При этом ДГПЖ отмечается у 20% мужчин старше 40 лет.

Миф 4. ХП неизлечим.

По данным разных авторов, эффективность терапии ХП колеблется между 35 и 86%.

Миф 5. ХП излечивается за 10 дней.

Этого времени (10 дней) достаточно лишь лечения острого простатита, в то время как средний курс терапии ХП составляет 20 дней, а в случае осложненного или рецидивирующего течения может потребоваться 3–4 курса ежегодно.

ХП является пугающим диагнозом для любого мужчины. Многие опасаются последствий заболевания в виде эректильной дисфункции, расстройства мочеиспускания, развития ДГПЖ; вместе с тем не стоит забывать о таком грозном осложнении заболевания, как экскреторно-токсическое бесплодие,

возникающее у 40–60% мужчин с ХП. В патогенезе развития бесплодия при ХП лежат как изменения эякулята, развивающиеся вследствие негативного влияния токсинов бактерий и слизи, изменения pH в щелочную сторону, снижения уровней лимонной кислоты и фруктозы, нарушения ферментного и изоферментного спектра, так и эндокринные (нарушение метаболизма тестостерона в предстательной железе и продукции гонадотропинов, изменения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси) и иммунные (постепенная аутоиммунизация) нарушения.

Существует множество клинических классификаций простатита. Одной из наиболее удобных является классификация Национального института здравоохранения США, согласно которой выделяют 4 основные категории:

- категория I: острый бактериальный простатит;
- категория II: хронический бактериальный простатит;
- категория III: хронический простатит / синдром хронической тазовой боли:
 - IIIA: воспалительной природы;
 - IIIB: невоспалительного характера;
- категория IV: асимптоматический инфекционный простатит.

Традиционно диагностика простатита вызывает затруднения. Согласно европейским директивам протокол клинического обследования пациента с подозрением на ХП предполагает такую последовательность: тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование, анализ мочи и бактериальный посев средней порции мочи, исключение венерических заболеваний, изучение дневника мочеиспусканий, данных урофлоуметрии, определение остаточной мочи. Полезными могут оказаться данные четырехстаканного исследования мочи, предложенного Meares и Stamey, включая микроскопию и бактериальный посев порций мочи. В случае отсутствия улучшения состояния (после 2 нед) необходима дальнейшая оценка, например, с помощью видеоуродинамики.

Назначая диагностические мероприятия и определяя врачебную тактику, врач обязан помнить о роли атипичных возбудителей в развитии ХП. К таким патогенам можно отнести *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*. Согласно статистическим данным, моноинфекция *C. trachomatis* определяется у 39% пациентов с ХП, в виде бактериальных ассоциаций — у 5,4%. Исследование биоптатов предстательной железы выявило *Mycoplasma hominis* у 84,2% мужчин с сочетанием рака и воспаления простаты и у 57,6% больных раком без признаков воспаления.

Говоря о значении атипичных возбудителей, нельзя не упомянуть о том, что их роль чрезвычайно велика в развитии не только ХП, но и ряда урогенитальных инфекций (УГИ), а также бесплодия. Так, *C. trachomatis* может являться причиной развития цервицита, цистита, уретрита, вульвовагинита, хламидийных инфекций малого таза и других мочеполовых органов (эпидидимиты, орхиты и др.), аноректальной области. Опасность *C. trachomatis* заключается в формировании хронических и рецидивирующих заболеваний, а также в преимущественно бессимптомном течении (до 90% случаев у женщин, до 50% — у мужчин) и высокой контагиозности (частота передачи при половом контакте достигает 75%). *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* сегодня считаются условными патогенами, встречающимися у 10–50% клинически здоровых лиц. Тем не менее в ряде исследований подтверждена негативная роль этих микроорганизмов в развитии мочеполовых инфекций, бесплодия, онкопатологии и в невынашивании беременности. Считается, что эти негативные последствия развиваются при высоком уровне обсемененности указанными патогенами, а также при иммуносупрессивных состояниях хозяина, поэтому лечения требуют далеко не все случаи инфицирования.

Так, показаниями к антибиотикотерапии при УГИ, вызванных *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, является наличие клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса при отсутствии более вероятных «виновников» (*C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*). При выявлении *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* в отсутствие признаков УГИ лечение не проводится, исключение составляют лишь случаи обнаружения у доноров спермы, лиц с бесплодием, женщин с невынашиванием беременности и перинатальными потерями в анамнезе.



Применительно к терапевтической тактике при ХП важно отметить, что современные принципы лечения этого заболевания включают:

- этиотропное лечение (обязательно с учетом наличия атипичной флоры);
- устранение факторов, способствующих и усугубляющих течение ХП;
- индивидуальный подход при выработке схемы лечения (с учетом этиологии, наличия осложнений, особенностей патогенеза);
- купирование осложнений и последствий;
- предупреждение обострений путем превентивных курсов терапии и общих лечебных мероприятий;
- обязательное лечение полового партнера.

Увеличение в ассоциациях патогенов количества микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам, развитие дисбиоза слизистых, увеличение частоты вирусного инфицирования, ухудшение спермограммы — и это далеко не полный перечень возможных последствий неадекватной терапии ХП. Кроме того, возможно учащение случаев бактериального вагиноза, рецидивирующего генитального кандидоза, повреждение печени и органов желудочно-кишечного тракта, психотравматизация.

Определенную сложность представляет собой выбор антибактериального препарата для лечения ХП и УГИ. Помимо широты антибактериального спектра, идеальный препарат должен обладать способностью создавать высокую концентрацию в простате, не оказывать негативного влияния на фертильность, иметь удобную схему приема. Джозамицин наряду с доксициклином соответствует всем этим требованиям. 16-членный макролид джозамицин активен в отношении широкого спектра внутриклеточных патогенов (хламидий, микоплазм, уреаплазм), способен создавать концентрацию в простате на уровне $1,56 \pm 1,37$ мкг/г (для сравнения: фторхинолоны — 1,15 мкг/г), *in vitro* обладает способностью увеличивать подвижность сперматозоидов.



О возможностях иммунопрофилактики инфекций нижних мочевых путей (НМП) рассказал в своем докладе **президент Украинского общества специалистов по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации, заведующий лабораторией иммунологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии с секцией медицинской генетики Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук Георгий Николаевич Дранник**.

— ИМП представляют собой серьезную социальную, медицинскую и экономическую проблему. Например, в США ежегодно совершается более 7 млн визитов к врачу по поводу ИМП, при этом 15% всех назначаемых антибиотиков приходится как раз на заболевания данной группы. У 25–35% женщин 20–40 лет отмечается как минимум 1 эпизод ИМП в год. Алгоритмы диагностики ИМП сегодня достаточно хорошо разработаны, лечение каждого конкретного эпизода также зачастую не является сверхсложной задачей, однако вопрос рецидивирования ИМП остается до конца не решенным.

Естественным барьером, препятствующим проникновению микроорганизмов в мочевой пузырь, является его регулярное опорожнение. При нарушении этого процесса (прерывистое, неполное опорожнение, произвольная задержка) наблюдается недостаточное «вымывание» патогенов из мочевого пузыря, что служит основным этиологическим фактором развития цистита. Наиболее часто микроорганизмы, вызывающие цистит, попадают в мочевой пузырь вследствие колонизации микрофлоры прямой кишки, распространяющейся на промежность, влагалище, периуретральную область, дистальную часть уретры. Иными словами, происходит самоинфицирование, развивающееся на фоне неполного опорожнения мочевого пузыря в сочетании с такими факторами, как несоблюдение личной гигиены, ношение тесного белья, наличие воспалительных заболеваний мочеполовых органов.

Результаты многоцентрового исследования ARES (2005-2006) показали, что *E. coli* определяется в 77% случаев ИМП. При этом данный микроорганизм является нормальным компонентом микрофлоры кишечника, способствует стимуляции иммунореактивности организма за счет постоянного раздражения системы локального иммунитета. Патогенные свойства *E. coli* проявляются только при ослаблении протекторных свойств симбиотических микробов и развитии дисбиоза слизистых. Нарушение баланса между пато- и симбионтами сопровождается повышением концентрации *E. coli*, что увеличивает ее способность мигрировать, в том числе в мочевые пути.

Как известно, *E. coli* является грамотрицательной бактерией, в отношении которой активны большинство известных антибиотиков, применяемых в урологии. С чем же связано частое рецидивирование инфекции? Ответ был найден не так давно, когда была установлена способность *E. coli* создавать так называемые молчащие внутриклеточные формы. Структура *E. coli* позволяет формировать микроколонии внутри эпителиальных клеток урогенитального тракта, часть таких колоний могут переходить в фазу покоя, персистируя внутриклеточно неопределенно долго. При этом до 80% ИМП связывают с активацией таких «молчащих» форм *E. coli*.

Учитывая вышесказанное, профилактика ИМП должна осуществляться путем реализации таких мероприятий, как рациональное использование антибиотиков; употребление большого количества жидкости; принудительное мочеиспускание после полового акта у женщин с рецидивами после сексуальной активности; иммунопрофилактика.



Иммунопрофилактика лиофилизатами бактерий является относительно новым, но перспективным направлением, доказавшим свою эффективность как в ходе исследований, так и на практике. Механизм действия иммуноактивных препаратов заключается в стимуляции дендритных клеток. Последние являются основными сторожевыми клетками, связывающими врожденный и адаптивный иммунитет путем антигенной презентации; нарушение функции и/или количества дендритных клеток лежит в основе снижения иммунного ответа. Стимуляция дендритных клеток приводит к активации собственных защитных сил организма, повышая иммунный ответ и устойчивость к инфицированию. Стимуляция дендритных клеток происходит под воздействием антигенов бактерий, в том числе *E. coli*. При использовании бактериальных лизатов, лишенных патогенных свойств, но содержащих антигены бактерий, происходит своего рода обман дендритных клеток. В итоге мы получаем полноценный иммунный ответ при полной безопасности препаратов.

Широкой популярностью сегодня пользуется препарат Уро-Ваксом® — лиофилизированный экстракт, полученный путем фракционирования щелочного гидролизата некоторых штаммов *E. coli*. Механизм действия препарата хорошо изучен, его эффективность доказана в ряде исследований. Кроме стимуляции активности дендритных клеток, Уро-Ваксом® способен увеличивать продукцию таких цитокинов, как интерлейкин 2, 6, фактор некроза опухоли; усиливать фагоцитоз, повышать активность натуральных киллеров, активировать В-лимфоциты, индуцируя продукцию антител против 18 штаммов *E. coli*, входящих в его состав.

В 2009 г. был опубликован метаанализ 12 клинических исследований, в которых изучалось применение Уро-Ваксома. Согласно данным этого метаанализа Уро-Ваксом® снижает количество рецидивов ИМП, уменьшает частоту бактериурии, дизурии, лейкоцитурии, сокращает потребность в антибиотиках. Уро-Ваксом® обеспечивает надежную защиту от рецидивов ИМП на срок от 3 до 12 мес. При этом отмечается хорошая переносимость препарата. В случае рецидивов хронической инфекции мочевого тракта, в особенности циститов, независимо от природы причинных микроорганизмов Уро-Ваксом® показан для комбинированного лечения и профилактики в сочетании с антибиотиками или антисептиками у пациентов с 4-летнего возраста. С целью профилактики ИМП следует применять Уро-Ваксом® по 1 капсуле ежедневно утром натощак в течение 3 мес.



Лечение пациента, а не болезни — непреложная истина медицины. Для разных пациентов необходимо различное лечение, поэтому профессор кафедры хирургии и урологии Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы), доктор медицинских наук Валерий Иванович Зайцев остановился на конкретных клинических примерах, демонстрирующих индивидуальную тактику лечения неосложненных инфекций НМП.

Таблица. Критерии установления диагноза ИМП		
Нозология	Клинические симптомы	Лабораторные данные
Острый цистит	Дизурия, частые болезненные мочеиспускания, боли в надлобковой области, отсутствие указанных жалоб в предшествующие 4 мес	Лейкоцитурия $\geq 10/\text{мм}^3$ Колониеобразующих единиц $\geq 10^3/\text{мл}$
Острый неосложненный пиелонефрит	Лихорадка, озноб, боль в животе и/или пояснице при отсутствии других диагнозов и урологических пороков развития	Лейкоцитурия $\geq 10/\text{мм}^3$ Колониеобразующих единиц $\geq 10^4/\text{мл}$
Осложненные ИМП	Любые сочетания вышеуказанных симптомов при наличии факторов риска	Лейкоцитурия $\geq 10/\text{мм}^3$ Колониеобразующих единиц $\geq 10^{4-5}/\text{мл}$

Клинический случай 1

Женщина 65 лет предъявляет жалобы на выраженную дизурию (боли при мочеиспускании, поллакиурию до 15 р/сут, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря). Страдает хроническим циститом около 15 лет, последний эпизод — 2 мес назад (лечение: фторхинолон + фурадонин). Периодически самостоятельно и бесконтрольно принимает фурадонин. Других урологических заболеваний в анамнезе нет.

Обследование. В клиническом анализе мочи — лейкоциты 20-25 в поле зрения, единичные эритроциты. Данные УЗИ — без выраженных изменений.

Пациентке не может быть рекомендован однократный прием фосфомицина, поскольку этот препарат показан только при неосложненных и нерезидивирующих инфекциях НМП. Не следует применять и цефалоспорины парентерально, так как современные таблетированные препараты не уступают средствам для внутримышечного применения. Также не могут быть рекомендованы фторхинолоны, ведь в данной ситуации (частое рецидивирование, недавнее применение фторхинолона) высок риск нечувствительности флоры. Не показана и комбинация антибиотиков (такое лечение не рекомендуется при циститах и неосложненных пиелонефритах).

Возможное решение. Выбор был сделан в пользу таблетированного цефалоспорины (Супракс Солютаб®) + Уро Ваксом® + холинолитик (длительно) + нестероидный противовоспалительный препарат (10 дней).

Результат через 15 дней. Умеренный субъективный эффект, микробиологическое выздоровление. Пациентка продолжает прием Уро-Ваксома (назначен на 3 мес).

Клинический случай 2

Женщина 33 лет предъявляет жалобы на незначительные боли внизу живота, дизурию (дискомфорт при мочеиспускании, поллакиурию до 8-12 р/сут). Страдает хроническим циститом около 2 лет, обострения 2-3 раза в год. Другие урологические заболевания отсутствуют. Беспокоят боли при половых контактах, в анамнезе — хронический аднексит. Длительное время не может забеременеть вторым ребенком, при детальном опросе смогла связать рецидивы цистита с половыми контактами после перерыва.

Обследование. В клиническом анализе мочи — лейкоциты 8-10 в поле зрения, единичные эритроциты. Данные УЗИ — признаки хронического цистита, хронического аднексита.

В этом случае речь не идет об остром воспалительном процессе, в связи с чем срочное лечение не требуется. Обязательны назначение консультации гинеколога и обследование супруга на наличие инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

Дообследование. У пациентки обнаружены обострение хронического аднексита, трихомониаз и уреаплазмоз. При обследовании мужа выявлен ХП аналогичной этиологии.

Супругам назначено лечение ИППП с последующим контролем анализа мочи.

Результат. После успешной терапии ИППП явления цистита у пациентки прошли без повторных рецидивов, пара продолжила лечение по поводу бесплодия.

Клинический случай 3

Женщина 25 лет предъявляет жалобы на выраженную дизурию (боли при мочеиспускании, поллакиурию до 10 р/сут, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря). Цистит впервые, болеет 2-е сутки. Других урологических заболеваний в анамнезе нет.

Обследование. В клиническом анализе мочи — лейкоциты на все поле зрения, единичные эритроциты. Данные УЗИ — почки и мочевой пузырь без видимой патологии. Тест на беременность положительный.

Возможное решение. Таблетированный цификсим для лечения цистита (если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода).

Результат. Явления цистита ушли на 2-3-и сутки, беременность протекает нормально.



Отдельные вопросы диагностики и лечения неосложненных ИМП были рассмотрены в докладе главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «Детская нефрология», заведующего кафедрой нефрологии и почечнотранспортирующей терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Дмитрия Дмитриевича Иванова.

— ИМП разделяют на острые (цистит, пиелонефрит, ИМП неутонченной топики), рецидивирующие и хронические (длительность ≥ 3 мес). По уровню инфекции ИМП делят на уретриты, циститы, пиелонефриты, уросепсис. Европейской ассоциацией урологов в 2013 г. разработаны критерии диагностики ИМП (табл.).

Антибактериальная терапия ИМП должна проводиться в строгом соответствии с показаниями, учетом индивидуальных особенностей пациента и данных об антибиотикорезистентности. Цефалоспорины III поколения цефиксим (например в форме Солютаб) в лечении ИМП обладает рядом достоинств:

- в условиях роста резистентности к фторхинолонам цефалоспорины III поколения — препараты выбора при ИМП;
- высокая активность в отношении внебольничных штаммов *E. coli*;
- создание высоких концентраций в моче и почечной паренхиме;
- минимальная кратность, удобство приема.



Отличие антибиотиков в форме Солютаб от традиционных лекарственных средств основано на применении инновационных технологий, которые, в частности, обеспечивают полное и предсказуемое всасывание препарата в тонкой кишке, контролируемое высвобождение действующего вещества, использование минимального количества формообразующих компонентов, удобство применения.



Урогенитальному микоплазмозу и хламидиозу был посвящен доклад доцента кафедры кожных и венерических болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, кандидата медицинских наук Марины Родионовны Анфиловой. Выступающей была дана оценка распространенности микоплазмоза, уреаплазмоза и хламидийной инфекции в Украине, а также роли этих инфекций в развитии заболеваний мочеполовой системы. М.Р. Анфилова отметила значительную негативную роль внутриклеточных патогенов в развитии бесплодия, перинатальной патологии и в репродуктивном здоровье женщины в целом. Большое внимание уделялось рациональной антибиотикотерапии ИМП с подтвержденным наличием внутриклеточных патогенов. Докладчик выделила высокую активность джозамицина в отношении таких возбудителей инфекций урогенитального тракта, как хламидии, микоплазмы, уреаплазмы.

Сегодня становится очевидной польза универсальных рекомендаций, помогающих врачу точно установить диагноз и назначить пациенту терапию средствами с доказанной эффективностью. Вместе с тем на подобных мероприятиях участники имеют возможность проанализировать реальный клинический опыт. Примечательно, что, ссылаясь на данные современных европейских и украинских руководств, докладчики всякий раз делали акцент на индивидуальном подходе, который влияет на нюансы того или иного назначения. Вопрос баланса использования в рутинной практике клинических рекомендаций и практического опыта в лечении ИМП актуален как нигде, ведь зачастую речь идет не только о здоровье пациента, но и о его репродуктивной функции, а значит, о способности иметь здоровых детей и о здоровье нации в целом.

Подготовила Александра Меркулова



Нобелевская премия в области физиологии и медицины присуждена японскому ученому

В этом году Нобелевской премии в области физиологии и медицины удостоен профессор Есинори Осуми из Японии за исследование механизмов аутофагии. Интересно, что японские ученые становятся лауреатами этой престижной премии третий год подряд.

Термин «аутофагия», предложенный в 1963 г., переводится с греческого как «самопоедание». Благодаря этому механизму клетки способны избирательно уничтожать собственные поврежденные органеллы. В процессе аутофагии клетка получает питательные вещества и энергию, необходимые ей для дальнейшего функционирования, что позволяет организму адаптироваться к голоду и является одной из естественных защитных реакций. Как отмечено в пресс-релизе Нобелевской ассамблеи, открытия Е. Осуми стали ключом к пониманию фундаментальной важности аутофагии во многих физиологических процессах, таких как ответ на инфекцию и др.

О лауреате

Есинори Осуми (Yoshinori Ohsumi) родился 9 февраля 1945 года в г. Фукуока, столице одноименной префектуры на о. Кюсю (Япония), в семье был младшим из четырех братьев. Учился в Университете Токио, где в 1974 г. получил степень PhD. Изначально молодой ученый интересовался химией, но впоследствии переключился на исследования в области клеточной и молекулярной биологии. В 1974–1977 гг. проходил постдокторантуру в Университете Рокфеллера в Нью-Йорке (США).

В 1977 г. Есинори Осуми вернулся в Японию, где получил должность научного сотрудника в Университете Токио; с 1986 г. занимается преподавательской деятельностью, с 1988 г. — в качестве доцента. В 1996 г. был назначен на должность профессора Национального института фундаментальной биологии в г. Окадзак, параллельно активно занимаясь научными исследованиями. С 2004 по 2009 год он также работал в Высшем университете передовых исследований в г. Хаяма в должности профессора. Начиная с 2009 г. Е. Осуми совмещал должности почетного профессора в вышеуказанных учебных заведениях с должностью профессора в Институте интегративных исследований Токийского технологического института. После отставки в 2014 г. занял должность профессора в Институте инновационных исследований Токийского технологического института. В настоящее время Е. Осуми возглавляет научно-исследовательское подразделение клеточной биологии в Институте инновационных исследований Токийского технологического института и является почетным профессором этого учебного заведения.

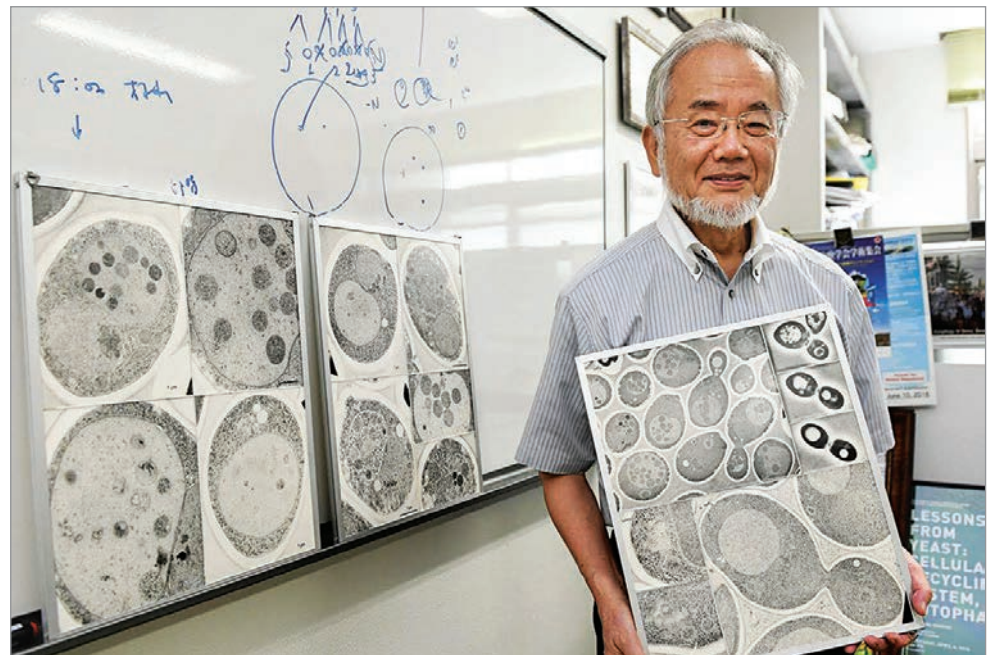
В проведении исследований ученый активно сотрудничает со своей супругой Марико (Mariko Ohsumi), профессором частного университета «Тейко» (Teikyo University of Science) в г. Токио, она является соавтором многих его научных работ. Помимо исследований, в числе своих любимых занятий 71-летний ученый называет чтение научных статей.

Исследования профессора Е. Осуми

В середине 1950-х гг. было обнаружено существование лизосом — специализированных органелл, которые принимают активное участие в процессе деградации клеточных компонентов. (В 1974 г. за открытие лизосом бельгийский ученый Кристиан де Дуве был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине.) Дальнейшие исследования, проводившиеся в 1960-х гг., показали, что внутри лизосом иногда обнаруживаются целые органеллы. Последующий биохимический и микроскопический анализ выявил новый тип органелл, переносащих клеточное содержимое непосредственно в лизосомы. К. де Дуве назвал эти везикулы аутофагосомами, а способность клетки обеспечивать деструкцию собственных элементов получила название аутофагии.

Профессор Е. Осуми принимал активное участие в различных научно-исследовательских проектах. После открытия собственной лаборатории в 1988 г. он сосредоточил свои усилия на исследовании аутофагии, применяя модель дрожжевых клеток. Но как добиться того, чтобы аутофагосомы стали заметны в крошечных клетках дрожжей? Ученый рассудил, что, если нарушить процесс деградации вакуоли, в то время как процесс аутофагии остается активен, аутофагосомы будут накапливаться и станут видимыми под микроскопом. С этой целью он культивировал мутантную культуру дрожжей, в которой отсутствуют ферменты вакуолярной деградации, и одновременно стимулировал процесс аутофагии, выращивая клетки в условиях дефицита питательных веществ. Этот эксперимент показал, что аутофагия присутствует в дрожжевых клетках. Благодаря усилиям ученого были выявлены и охарактеризованы ключевые гены, вовлеченные в данный процесс. Первая публикация Е. Осуми о результатах исследований увидела свет в 1992 г.

Ученый предполагал, что аутофагия является одним из фундаментальных процессов и должна присутствовать в клетках млекопитающих. Позднее ему удалось показать, что аутофагия сопровождается жизнедеятельностью любой нормальной клетки в обычных условиях и на этот процесс потенциально можно воздействовать. Основными стимулами к усилению процессов аутофагии в клетках могут служить нехватка питательных веществ, наличие в цитоплазме поврежденных органелл или частично денатурированных белков и их агрегатов. Аутофагия также может индуцироваться окислительным либо токсическим стрессом. Сегодня известно, что для образования аутофагосом необходима активность многочисленных белков Atg-семейства (autophagosome-related proteins). Гомологи этих белков найдены у млекопитающих и растений.



Оригинальные методы исследования, разработанные Е. Осуми, сегодня используются другими лабораториями в изучении аутофагии при различных заболеваниях и в определении генов, ответственных за этот процесс. Было показано, что значительная часть белковых структур, в замене которых нуждается человеческий организм, компенсируется за счет процессов внутриклеточной перестройки, а ее основу составляет аутофагия.

Аутофагия: настоящее и будущее

По мнению членов Нобелевского комитета, исследование аутофагии обеспечивает глубокое понимание биологических процессов, лежащих в основе онкологических заболеваний, инфекций, сахарного диабета 2 типа, болезней Хантингтона и Паркинсона. Наиболее выраженной, хотя все еще малоизученную роль нарушения аутофагии играют в развитии миопатий и нейродегенеративных заболеваний. Так, при болезни Альцгеймера в отростках нейронов пораженных участков мозга наблюдается накопление незрелых аутофагосом, которые не транспортируются к телу клетки и не сливаются с лизосомами. При интенсификации процессов аутофагии клетки разрушаются, а их место занимает соединительная ткань; подобные нарушения являются одной из причин развития сердечной недостаточности. Недостаточная активность аутофагии может приводить к воспалительным процессам, если части мертвых клеток не удаляются. Мутации в генах, кодирующих процесс аутофагии, могут вызвать генетические заболевания. При инфекционных заболеваниях аутофагия позволяет устранять внутриклеточные бактерии и вирусы. Кроме того, этот процесс способствует развитию эмбриона и дифференцировке клеток; клетки также используют аутофагию для компенсации отрицательных последствий старения. В настоящее время проводятся интенсивные исследования, посвященные разработке новых лекарственных препаратов, которые смогут воздействовать на процесс аутофагии при различных заболеваниях.

По словам Е. Осуми, во времена, когда он только начинал исследования, во всем мире ежегодно появлялось не более 20 научных статей, посвященных аутофагии. В настоящее время это направление активно развивается, ежегодно в печать выходят более 5 тыс. новых публикаций, что свидетельствует о стремительном прогрессе. Тем не менее процесс аутофагии нельзя назвать тщательно изученным. «Остается еще много неясного. И сейчас у нас даже больше вопросов, чем в то время, когда я начинал», — отметил Е. Осуми в интервью Нобелевскому сайту.

Явление аутофагии известно более 50 лет, но его фундаментальное значение в области физиологии и медицины было признано только благодаря работам Е. Осуми. Фактически работы ученого привели

к смене парадигмы, полностью изменив взгляд на ранее непопулярное научное направление.

Третьего октября премьер-министр Японии Синдзо Абэ лично поздравил профессора Е. Осуми, выразив глубокое уважение к его достижениям и вкладу в развитие мировой науки. Он подчеркнул, что правительство Японии стремится поощрять внедрение инноваций во всех областях. «Мы будем и впредь твердо поддерживать творческие исследования в разных направлениях науки и всячески содействовать подготовке научных кадров», — отметил он.

Е. Осуми стал двадцать пятым японцем, удостоенным Нобелевской премии, а также четвертым японским лауреатом в области физиологии и медицины. Новость о том, что он стал единственным лауреатом в области медицины и физиологии, застала ученого в лаборатории. «Основное, что я могу сказать, — это очень большая честь. Также я хотел бы сказать молодым людям, что не все могут добиться успеха в науке, но очень важно достойно встретить этот вызов», — отметил Е. Осуми на пресс-конференции в г. Токио. По словам ученого, он мечтал о премии в юности, но потом перестал об этом думать, ведь выбранное им направление исследований — аутофагия — было непопулярным. Отвечая на вопрос о причинах такого выбора, Е. Осуми сказал, что ему не нравится конкурировать, а в данной области конкуренция была минимальной.

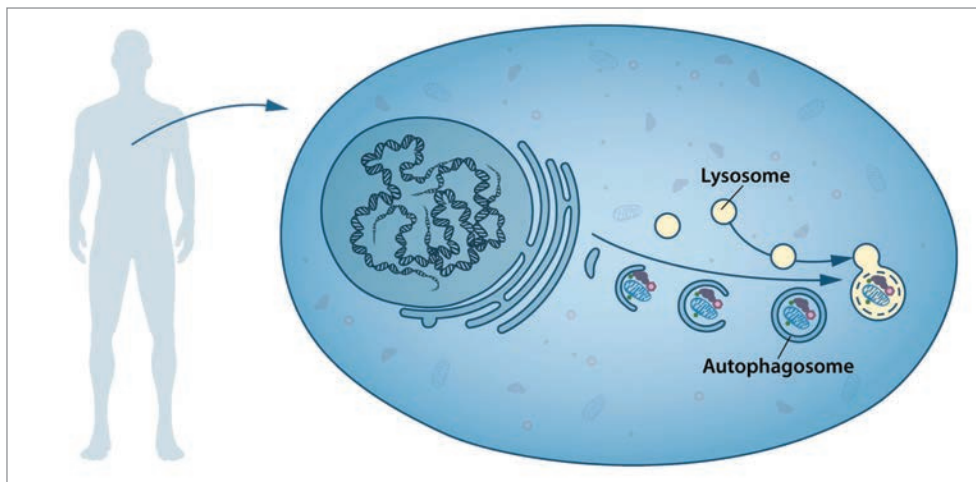
В общей сложности в 2016 г. на Нобелевскую премию по физиологии и медицине были номинированы 273 ученых. Десятого декабря в г. Стокгольме (Швеция) на официальной церемонии награждения Е. Осуми получит 8 млн шведских крон (около 937 тыс. долларов).

Ключевые публикации автора

1. Takeshige K., Baba M., Tsuboi S., Noda T. and Ohsumi Y. (1992). Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. *Journal of Cell Biology* 119, 301-311.
2. Tsukada M., Ohsumi Y. (1993). Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Letters* 333, 169-174.
3. Mizushima N., Noda T., Yoshimori T., Tanaka Y., Ishii T., George M.D., Klionsky D.J., Ohsumi M. and Ohsumi Y. (1998). A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature* 395, 395-398.
4. Ichimura Y., Kirisako T., Takao T., Satomi Y., Shimonishi Y., Ishihara N., Mizushima N., Tanida I., Kominami E., Ohsumi M., Noda T. and Ohsumi Y. (2000). A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. *Nature*, 408, 488-492.

По материалам:
www.nobelprize.org;
www.japan.kantei.go.jp;
www.japan.go.jp;
www.theguardian.com

Подготовила Катерина Котенко



Формируясь из мембран эндоплазматической сети, аутофагосомы поглощают клеточное содержимое, например поврежденные белки или органеллы. После этого аутофагосомы сливаются с лизосомами, где их содержимое расщепляется ферментами на более мелкие составляющие. Данный процесс обеспечивает клетки питательными веществами и строительными белками

Инъекционная эффективность в таблетках¹

при инфекциях
половой системы²



Вильпрафен Солютаб джозамицин

Вильпрафен Солютаб — макролид,
активный в отношении
96–98% штаммов «атипичных»
возбудителей ИППП³⁻⁵



1. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. № 6, 2014 г., стр. 4-6.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен Солютаб №4350/02/01 от 26.07.2012 г.
3. Krausse R., Schubert S. Clin Microbiol Infect. 2010; 16 (11): 1649-55.
4. Messano G.A. et al. Ig Sanita Pubbl. 2011 Nov-Dec; 67 (6): 697-706.
5. Юрьев С.Ю. и соавт., Гинекология 2009; 11 (4): 20-3.

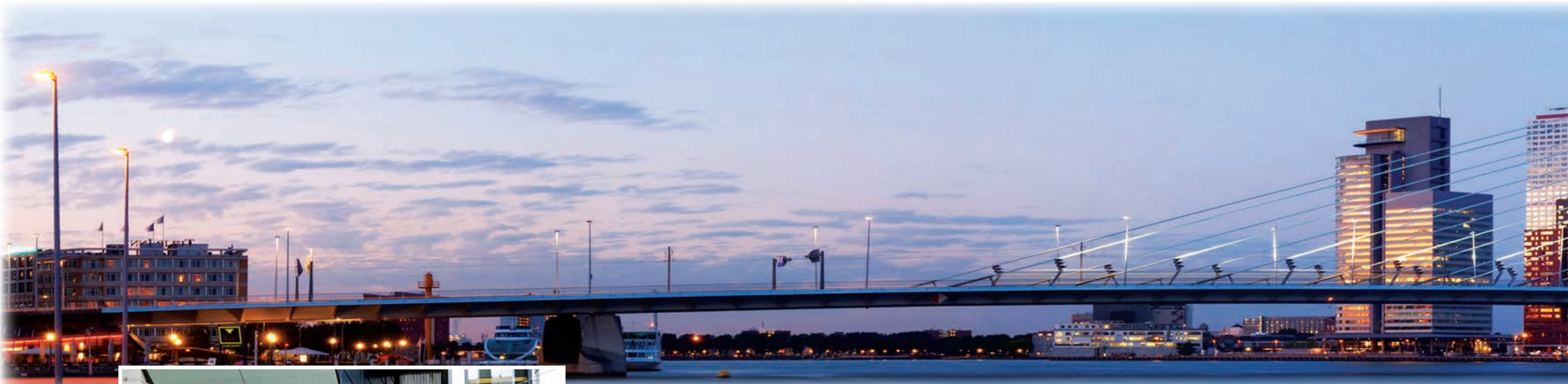
Скорочена інформація з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ВІЛЬПРАФЕН СОЛЮТАБ

Склад: діюча речовина: джозаміцин; 1 таблетка містить джозаміцину (у вигляді джозаміцину пропіонату) 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТС J01F A07. **Клінічні характеристики. Показання.** Інфекційні захворювання, спричинені чутливими до джозаміцину мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів, стоматологічні інфекції, інфекції шкірного покриву та м'яких тканин, інфекції сечостатевої системи. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до антибіотиків групи макролідів, а також до компонентів препарату; виражені порушення функції печінки і жовчовивідних шляхів. Через вміст аспартаму препарат протипоказаний пацієнтам з фенілкетонурією. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза для дорослих становить 1,5 - 2 г. У тяжких випадках доза може бути збільшена до 3 г. Добова доза розподіляється на 2-3 прийоми. Рекомендована доза для дітей (старше 5 років) становить 40-50 мг/кг маси тіла на день, розділена на 2-3 прийоми. Таблетки дисперговані можна приймати двома різними способами: їх можна або ковтати цілими, запиваючи водою, або попередньо розчинити таблетку у воді. Таблетки слід розчиняти як мінімум у 20 мл води. Перед застосуванням ретельно перемішати одержану суспензію. Зазвичай тривалість лікування визначає лікар. Лікування слід продовжувати ще 48 год. після зникнення симптомів захворювання та нормалізації температури тіла. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту та печінки: анорексія, нудота, блювання, абдомінальні порушення, пронос, псевдомембранозний коліт; в окремих випадках спостерігалося підвищення активності печінкових трансаміназ. Алергічні реакції: рідко-кропив'янка та інші шкірні реакції.

ТОВ «Астеллас Фарма»: 04050, м. Київ, вул. Миколи Пимоненко, 13, корпус 7В, офіс 7В\41.
Тел. +38 044 490-68-25

Інформація для спеціалістів з охорони здоров'я, що поширюється на спеціалізованих заходах.

МАЄ ПРОТИПОКАЗАННЯ. ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЬ З ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ



Новини 9-го Європейського

21-23 вересня у Роттердамі (Нідерланди) відбувся 9-й Європейський андрологічний конгрес (ЕАК), організований Європейською академією андрології (ЕАА). Одним зі своїх основних завдань ЕАА вважає поширення знань у галузі андрології, задля чого раз на два роки проводить профільний конгрес. Цю платформу для спілкування андрологів відвідують науковці та лікарі-клініцисти з понад 40 країн.

Широка наукова програма ЕАК дозволяє спеціалістам обговорювати останні новини в галузі чоловічого репродуктивного здоров'я, онкоандрології, статеві дисфункції, захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ), і деяких аспектів андрологічної хірургії. У рамках заходу було проведено секції усних та постерних доповідей, конкурс молодих науковців, а також спільні семінари з Європейською школою урології та Європейським товариством андрологічної урології. Організатори мали на меті привернути увагу медичної спільноти, урядових і комерційних інституцій до проблем чоловічого репродуктивного та сексуального здоров'я, а також визначитися з напрямками подальших наукових досліджень.

Доповідь **J. Ramalho-Santos (м. Коїмбра, Португалія)** була присвячена дослідженню функцій сперми. Сперматозоїд є немітотичною диференційованою клітиною з малим об'ємом цитоплазми і відсутністю транскрипційної/трансляційної активності. У зв'язку із цим більшість технологій, що застосовуються для визначення молекулярних основ функціонування клітин, не можуть бути використані для сперми. Параметри класичної спермограми продемонстрували свою ненадійність у прогнозуванні успішної реалізації репродуктивної функції. Наразі для моніторингу різних функцій сперми застосовуються звичайна та флуоресцентна мікроскопія, проточна цитометрія й електрофорез. Серед аспектів, що потребують уваги та контролю, слід назвати акросомальний статус, стан ДНК, мітохондріальну функцію, продукцію активних форм кисню та азоту, рівень кальцію.

Питання уrogenітальної інфекції та якості сперми було розглянуто в доповіді **A. Pilatz (м. Гісен, Німеччина)**. Інфекційні процеси уrogenітального тракту (ІПУГТ) зумовлюють 6-10% випадків чоловічої неплідності. Висхідні ІПУГТ включають ЗПСШ, патологічні стани, спричинені кишковими бактеріями, та системні вірусні інфекції. Сьогодні відомо про кілька механізмів погіршення репродуктивної функції внаслідок ІПУГТ, як-от: прямий негативний вплив на сперматогенез, порушення дозрівання сперми, дисфункція додаткових залоз, обструкція уrogenітального тракту.

J. Slowikowska-Hilczek (м. Лодзь, Польща) представила виступ на тему затримки статевого дозрівання (ЗСД) у хлопчиків. Основні категорії ЗСД — конституційна

затримка росту та статевого дозрівання; функціональний гіпогонадотропний гіпогонадизм, зумовлений системним захворюванням чи недостатнім харчуванням; гіпогонадотропний гіпогонадизм, спричинений генетичними чи набутими дефектами гіпоталамічно-гіпофізарної ділянки, а також гіпергонадотропний гіпогонадизм унаслідок первинної недостатності статевих залоз. Доповідач відзначила особливу важливість ретельного збору анамнезу (системні хвороби, розлади харчування, надмірне фізичне навантаження, соціальні та психологічні проблеми). Фізикальне обстеження має фокусуватися на таких параметрах, як зріст, розмах рук, поля зору та вторинні статеві ознаки включно з оволосінням, об'ємом яєчок та розміром статевого члена. Об'єм яєчок >4 мл зазвичай є показником того, що дитина вступила в період статевого дозрівання. Основна діагностична задача — розрізнити конституційну затримку (у цьому випадку статеве дозрівання в пацієнта розпочнеться на 1-2 роки пізніше, ніж у його ровесників) і патологічні стани. Конституційну затримку росту та дозрівання слід запідозрити за наявності подібних випадків у сімейному анамнезі, меншого кісткового віку та низького зросту. Під час прийняття рішення про початок лікування слід взяти до уваги вплив ЗСД на соціальні стосунки дитини. У разі небажання дітей та/чи батьків чекати природного стрибка росту призначається короткий курс застосування тестостерону (стартова доза — 25-50 мг тестостерону енантату чи тестостерону ципіонату раз на два тижні). Лікування тестостероном слід перервати через 6 міс для оцінки ендогенної секреції лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів.

«Тестостерон, запалення та аутоімунні хвороби: що нового?» — на це запитання шукав відповіді **L. Vignozzi (м. Флоренція, Італія)**. У низці досліджень продемонстровано, що при деяких хворобах (неалкогольний стеатогепатит, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, хронічний аутоімунний тиреоїдит, аутоімунний орхіт) андрогени діють як ендогенні інгібітори імунної відповіді. Нещодавно було показано, що активація рецепторів до андрогенів веде до зменшення проліферації лімфоцитів CD4+, а також до вираженого пригнічення запальної відповіді антигенпрезентуючих клітин. Відомо, що порушення аутоімунної відповіді грає важливу роль у перебігу запального каскаду при хронічних запальних захворюваннях різних органів. Унаслідок подібних змін навіть субклінічна бактеріальна чи вірусна інфекція може підтримуватися та загострюватися за рахунок зміненої функції Т-хелперів (Th1 і Th17). Доведено, що нормалізація сироваткового тестостерону в чоловіків зі зниженою функцією статевих залоз та хворобою Крона має сприятливий вплив на клінічний перебіг та біохімічні параметри крові. У нещодавньому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю чоловіків зі зниженою функцією статевих залоз та метаболічним синдромом замісна терапія тестостероном забезпечила значне зниження рівнів маркерів запалення включно з С-реактивним білком та фактором некрозу пухлин. Подібні результати підтверджені й обсерваційними дослідженнями. Крім того, призначення тестостерону виявилось сприятливим у лікуванні розсіяного склерозу та псоріазу. Підбиваючи підсумки, доповідач

відзначив, що тестостерон, безсумнівно, має виражені протизапальні та імуномодельючі властивості.

Виступ **B. Robaire (м. Монреаль, Канада)** стосувався зростання віку батьківства. Добре відомо, що збільшення віку матері асоціюється зі зниженою фертильністю та вищою частотою аномалій і хвороб у нащадків. Натомість вплив віку батька на ці показники тільки починає вивчатися. Кілька епідеміологічних досліджень виявили чіткий зв'язок між вищим віком чоловіка та зниженою фертильністю, а також більшу частоту аутизму, цукрового діабету, кардіоваскулярних аномалій та шизофренії в дітей, народжених від старших чоловіків. Експерименти на тваринах підтверджують, що з віком погіршується якість сперми, в першу чергу у зв'язку з наростанням оксидативного стресу. Дослідження, проведене доповідачем, свідчить, що старший вік впливає на експресію генів, які відповідають за відновлення пошкоджень ДНК у гаметах. Цьому можна запобігти за допомогою відповідного лікування, спрямованого на нейтралізацію активних форм кисню.

M. Dinkelmann-Smit (м. Роттердам, Нідерланди) присвятив наукову роботу питанню хірургічного лікування варикоцеле, ефективність якого в зростанні рівня спонтанних вагітностей та покращенні параметрів сперми в неплідних чоловіків з олігоспермією не викликає сумнівів. Хоча точний патогенез недостатності яєчок, що виникає за наявності варикоцеле, залишається невідомим, доведено, що клінічні показники сперматогенезу суттєво покращуються після лікування цього патологічного процесу. Зокрема, спостерігається зниження фрагментації ДНК сперми. У клінічному спектрі чоловічої неплідності однією з найскладніших проблем є необструктивна азооспермія (НОА). Частота НОА в чоловіків, які звертаються до клінік з приводу лікування неплідності, варіює в значних межах залежно від закладу, а частота супутніх варикоцеле оцінюється у 5-15%.

Поширеним методом лікування НОА є тестикулярна екстракція сперми (ТЕС) у сполученні з інтрацитоплазматичною ін'єкцією сперми (ІЦІС). Доповідач узагальнив результати 6 нерандомізованих досліджень, дійшовши висновку, що варикоцелектомія індукуює сперматогенез у пацієнтів з НОА до такого рівня, що невеликі кількості сперматозоїдів виявляються в еякуляті у 20-55% пацієнтів з азооспермією. Також варикоцелектомія у пацієнтів з НОА покращує клінічні наслідки ТЕС та ІЦІС, що підтверджено результатами кількох





андрологічного конгресу

обсерваційних досліджень. Однак для доведення ефективності цього методу необхідні рандомізовані контрольовані дослідження з відповідною методологічною основою.

З. Кора (м. Будапешт, Угорщина) сфокусував увагу аудиторії на яєчкосберігаючих хірургічних втручаннях при ракових пухлинах. Рак яєчок є відносно рідкісним злоякісним новоутворенням, що найчастіше зустрічається серед молодих чоловіків. Частота цього захворювання за останні 40 років зросла удвічі. Рівень вилікування раку яєчок є відмінним (понад 95%), особливо за умов виявлення патологічного процесу на ранніх стадіях. У разі пухлин яєчок класичним способом лікування є радикальна орхектомія, проте нещодавно виникла тенденція у певних випадках виконувати органозберігаючі операції. Основними цілями таких втручань є уникнути неплідності та зниження продукції тестостерону, а також зберегти орган з огляду на косметичну функцію. Передопераційні діагностичні заходи мають включати аналіз факторів ризику, фізикальне обстеження, ультразвукове дослідження (УЗД) яєчок, визначення онкомаркерів, комп'ютерну томографію, оцінку фертильності та психоемоційного статусу пацієнта. Відкрите органозберігаюче оперативне втручання на яєчках уперше було проведено в 1986 р., сучасна вдосконалена техніка запропонована у 2001-2002 рр. Операція потребує загального знеболення та проводиться через паховий доступ; загальний рівень ускладнень становить менш ніж 6%. Таким чином, застаріла догма про виконання орхектомії при будь-яких пухлинах яєчок наразі спростована клінічним досвідом. Слід зазначити, що перед оперативним втручанням слід запропонувати пацієнтам репродуктивного віку кріоконсервацію сперми.

Р. Verze (м. Неаполь, Італія) зупинився на питанні гострої травми мошонки та яєчок. Хоча гострий біль у ділянці мошонки виникає в <1% усіх звернень до відділень невідкладної допомоги, цей симптом дуже непокоїть пацієнта. «Гостра мошонка» — це гострий болючий набряк мошонки чи її вмісту, що супроводжується місцевими або загальними симптомами. Перелік причин гострої мошонки надзвичайно широкий. Особливу вагу мають рання ідентифікація та лікування перекруту яєчка, оскільки за відсутності вчасного втручання цей патологічний стан може загрожувати життєздатності тканин яєчка та, відповідно, фертильності чоловіка. Тупа травма мошонки може спричинити дислокацію чи розрив яєчка, гематоцеле та/або гематому мошонки. Часто застосовуваними, проте недосконалими методами діагностики перекруту яєчка є перевірка кремастерного рефлексу та сонографія яєчок. Травматична дислокація яєчка трапляється досить рідко. Що стосується гематоцеле, при його не-

великому розмірі (менш ніж потрібний розмір контралатерального яєчка) рекомендується консервативне лікування. У разі великих гематоцеле консервативне лікування часто завершується невдачею, виникає потреба у відкладеному (>3 днів з моменту травми) хірургічному втручанні. Розрив яєчка має місце приблизно у 50% випадків прямої тупої травми мошонки, а також при сильному притисканні яєчка до нижньої гілки лобкової кістки чи лобкового симфізу. Проникаючі поранення мошонки потребують хірургічної ревізії й обробки рани з видаленням нежиттєздатних тканин.

Роль візуалізаційних технологій в діагностиці невідкладних андрологічних патологій була розглянута у виступі **F. Lotti (м. Флоренція, Італія)**. В андрологічній практиці кольорове доплерівське УЗД (КДУЗД) є основним візуалізаційним методом в разі всіх невідкладних станів. Він характеризується високою точністю в діагностиці гострих андрологічних розладів, а також є надзвичайно корисним для оцінки стану в динаміці на фоні консервативної терапії чи після хірургічного втручання. Андрологічні невідкладні стани включають гострі розлади з боку мошонки, статевого члена, передміхурової залози та сім'яних пухирців. Основні гострі розлади з боку мошонки — це перекрути та розриви яєчка, злоякісні пухлини, орхіт, епідидиміт. КДУЗД відіграє ключову роль у їх вчасному визначенні, що дозволяє здійснити невідкладне хірургічне втручання чи специфічне консервативне лікування з метою збереження функції статевої залози та загального здоров'я. Основним параметром, який визначається за допомогою КДУЗД, є васкуляризація, що в сукупності з іншими клінічними ознаками дозволяє діагностувати перекрут яєчка (васкуляризація відсутня), його інфаркт (відсутня чи периферійна), епідидимоорхіт чи деякі злоякісні пухлини (посилена). Перекрут яєчка супроводжується болем та відсутністю васкуляризації при КДУЗД, хоча в разі часткового перекруту може зберігатися артеріальний кровотік, а при спонтанному розкрученні — виникати гіперемія, за сонографічною картиною подібна до орхіту. Злоякісні пухлини яєчок зазвичай проявляються слабо вираженим дискомфортом у ділянці мошонки та появою безболісної гулі або набряку, але 10-20% пацієнтів скаржаться на тупий чи інтенсивний біль. За допомогою КДУЗД вдається виявити вузли, визначити їхній розмір, наявність внутрішньої васкуляризації, кальцифікатів чи кист. Орхіт та епідидиміт характеризуються болючістю ураженої половини мошонки та яєчка/придатка, а також їх збільшенням. КДУЗД надзвичайно важливе у визначенні таких ознак орхіту/епідидиміту, як посилена васкуляризація, дифузне збільшення яєчка/придатка, неомогенність, гіпоехогенна структура та реактивне гідроцеле. Доповідач також відзначив, що КДУЗД дозволяє розрізнити ішемічний та неішемічний типи пріапізму, а також швидко й неінвазивно діагностувати перелом статевого члена. Що стосується розладів з боку передміхурової залози та сім'яних пухирців, невідкладними станами є гострий простатит, абсцес передміхурової залози. КДУЗД здатне виявити типові сонографічні ознаки цих захворювань, крім того, черезшкірний трансперинеальний дренаж також проводиться під контролем КДУЗД.

У виступі **М. Eisenbach (м. Реховот, Ізраїль)** йшлося про рух сперми у жіночих статевих шляхах. На сьогодні відомі три механізми, що керують рухом сперматозоїдів до яйцеклітини: хемотаксис, термотаксис і реотаксис. Вважається, що в маткових трубах



сперматозоїди рухаються завдяки термотаксичному та реотаксичному механізмам, згодом безпосередньо до яйцеклітини їх спрямовує двоступеневий хемотаксис. Одним з неясних питань залишається шлях, через який реалізується відповідь сперматозоїда на незначні коливання температури (в межах 0,0006 °C). Дослідження доповідача показує, що в основі температурної чутливості сперматозоїдів ссавців лежать опсини — світлочутливі рецептори, асоційовані з G-білками та наявні в клітинах сітківки. Дія опсинів опосередковується фосфоліпазою C та циклічними нуклеотидами. Залежно від тканини опсини ссавців виступають не тільки в ролі фото-, а й термосенсорів, що може пояснювати наявність цих білків у неспівчутливих органах (нирках, легенях).

Надзвичайно актуальну проблему гіпотестостеронемії на тлі цукрового діабету (ЦД) та ожиріння було розглянуто в доповіді **T. Hugh Jones (м. Шеффілд, Велика Британія)**. Захворюваність на ЦД 2 типу стрімко зростає, і значною мірою це пов'язано з підвищенням частоти ожиріння. У разі ЦД 2 типу спостерігається висока частота симптоматичної недостатності чоловічих статевих гормонів, при цьому ступінь центрального ожиріння зворотно корелює з рівнем сироваткового тестостерону. Доказові дані свідчать про наявність так званого хибного кола: низький рівень тестостерону стимулює відкладення жиру, а ожиріння зумовлює зниження концентрації тестостерону. Це можна пояснити роллю адипоцитокінів у пригніченні гіпоталамо-гіпофізарно-яєчкової осі та зменшенням рівня циркулюючого тестостерону внаслідок підвищеної активності ароматази жирової тканини, яка має властивість руйнувати цей гормон. Частота гіпогонадізму (симптоматичної недостатності тестостерону) при ЦД 2 типу становить близько 40%. Втрата ваги внаслідок дієтотерапії та бariatричної хірургії може призвести до зростання рівня загального тестостерону, якщо було досягнуто втрати щонайменше 10% стартової маси тіла. Таким чином, дієта та фізичне навантаження завжди мають бути частиною плану лікування чоловіків із гіпогонадізмом та ожирінням. Крім того,

Продовження на стор. 48.





Новини 9-го Європейського андрологічного конгресу

Продовження. Початок на стор. 46.

ожиріння, метаболічний синдром та ЦД 2 типу асоціюються зі зниженням чутливості до інсуліну, яке виступає відомим фактором кардіоваскулярного ризику. У багатьох дослідженнях показано, що тестостеронозамісна терапія сприяє нормалізації індексу НОМА-IR, знижує рівні загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Існують докази на користь того, що дефіцит тестостерону в разі ЦД асоціюється зі збільшенням смертності більш ніж удвічі, що зайвий раз підкреслює необхідність замісної терапії.

Тему продовжив **Т.М. Farhan Aljoumaili (м. Багдад, Ірак)**. Кілька досліджень підтвердили підвищення рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) в осіб з ожирінням, не пояснивши, однак, його ролі в сперматогенезі. Значна кількість змін показників спермограми, наприклад зменшена концентрація сперматозоїдів, їх змінена морфологія, порушена цілісність хроматину та знижена рухомість, може бути наслідком надлишкової маси тіла. Проведене автором дослідження включало 87 пацієнтів. В учасників визначали індекс маси тіла (ІМТ), параметри спермограми та рівень ІЛ-6 у сім'яній рідині за допомогою методу ELISA. У підсумку було отримано прямий зв'язок між ІМТ та рівнем ІЛ-6, зворотний — між рівнем ІЛ-6 і рухливістю сперматозоїдів та їх концентрацією в 1 мл еякуляту, що підтверджує несприятливий вплив ожиріння на сперматогенез, опосередкований, імовірно, ІЛ-6.

Доповідь **А. Barbonetti (м. Сульмона, Італія)** стосувалася сексуальної функції в чоловіків з ушкодженням спинного мозку (УСМ). УСМ призводить до широкого спектра андрологічних розладів, у тому числі еректильної дисфункції (ЕД), порушень еякуляції, зниження якості сперми та андрогенної недостатності. Первинна сексуальна дисфункція виникає внаслідок безпосередніх уражень відповідних нервових шляхів. Тому чоловіки з високим рівнем УСМ, хоча й мають тетраплегію з низьким ступенем функціональної незалежності (ФН), зазвичай зберігають функціонування парасимпатичного крижового центру, що контролює рефлекторну ерекцію, задовільну для статевих актів. На противагу цьому чоловіки з параплегією та низьким рівнем рухових порушень відзначають вищу частоту ЕД та гірше відповідають на лікування інгібіторами фосфодіестерази-5. Таким чином, сексуальна дисфункція та втрата ФН зазвичай не виникають в однаковій мірі. ЕД є дуже важливим детермінантом психологічного стресу в чоловіків з хронічним УСМ незалежно від рівня порушення ФН та дисфункції кишечника і сечового міхура. Чоловіки, які перенесли травматичне УСМ, страждають від різних асоційованих з травмою проблем: тривалої іммобілізації, ожиріння, метаболічного синдрому, атрофії м'язів, остеопорозу, порушень контролю сечового міхура та кишечника, дисрефлексії, нейропатичного болю, спастичності, пролежнів тощо. Хоча в чоловіків з УСМ спостерігається висока

частота дефіциту андрогенів, не доведено, що УСМ може призвести до клінічного гіпогонадізму. Загалом встановити діагноз клінічного гіпогонадізму в чоловіків з УСМ досить складно, оскільки більшість його ознак співпадають з прямими чи непрямыми наслідками неврологічних порушень. Дуже висока частота дефіциту андрогенів робить чоловіків з УСМ цікавою клінічною моделлю для дослідження зв'язку низького рівня тестостерону з такими аспектами гіпогонадізму, як гіповітаміноз D та неалкогольна жирова хвороба печінки.

Кроссекційне дослідження колективу авторів (**Priskorn L.P., Jensen T.K., Bang A.K. et al.; м. Оденсе, м. Копенгаген, Данія; м. Нью-Йорк, США**) було присвячено питанню впливу сидячого способу життя на якість сперми. Крім роботи, сну та перебування в транспорті, перегляд телевізора й інша активність за монітором займає більшість часу доби у великій кількості сучасних чоловіків. Автори проаналізували дані 1210 здорових молодих чоловіків для виявлення зв'язку сидячого способу життя з функцією яєчок (якістю сперми та рівнем статевих гормонів) незалежно від фізичної активності. Дані чоловіків-учасників були отримані з результатів обов'язкового обстеження перед військовою службою, а інформація стосовно способу життя — за допомогою спеціальних анкет. Дослідження виявило, що час, проведений перед телевізором, але не час, проведений за комп'ютером, асоціювався зі зниженням якості сперми. Чоловіки, які дивилися телевізор більше 5 год/добу, мали середню концентрацію сперматозоїдів у межах 37 млн/мл (95% довірчий інтервал (ДІ) 30-44) проти 52 млн/мл (95% ДІ 46-62) у чоловіків, які не переглядали телепередач. Також час перед телевізором негативно впливав на загальну кількість сперматозоїдів: 158 млн (95% ДІ 130-189) проти 104 млн (95% ДІ 84-126). Більше того, в чоловіків, які багато часу проводять біля телевізора, спостерігаються зростання рівня фолікулостимулюючого гормону та зниження співвідношення тестостерон / лютеїнізуючий гормон.

А. Meinhardt (м. Гісен, Німеччина) висвітлив деякі аспекти фібротичного ремоделювання й обструкції придатків яєчка під впливом бактеріальної інфекції. Незважаючи на антибіотикотерапію, у 40% пацієнтів з епідидимітом, спричиненим різноманітними сероварами *Escherichia coli*, виникає неплідність, яка може бути наслідком епідидимальної обструкції. У нещодавно виконаному дослідженні у мишей штучно викликали хронічний епідидиміт шляхом введення уропатогенних штамів кишкової палички. Інфекція в мишей призводила до фіброзу й обструкції придатків яєчка, що супроводжувалося підвищенням рівнів фібронектину, колагену та прозапальних цитокінів (активіну А, фактора некрозу пухлин, ІЛ 1 та 6). Автори зробили висновок, що потенційним причинним агентом фібротичної перебудови придатків яєчка є саме активін А, що створює можливості для розробки нових методів лікування епідидимітів.

Е. Таха (м. Асьют, Єгипет) представив доповідь на тему впливу піоспермії на параметри рухливості сперматозоїдів та цілісності ДНК. Піоспермія є звичною знахідкою у неплідних чоловіків, але стосовно її діагностичної цінності існують певні суперечності. Дослідження включало 50 чоловіків з неплідністю внаслідок олігоастенотератозоспермії, поділених на дві групи залежно від наявності піоспермії. У чоловіків з піоспермією спостерігалися істотно гірші показники рухливості сперматозоїдів (швидкість прямого та криволінійного руху, загальна швидкість, амплітуда латерального зміщення голівки), а також значно вищий індекс фрагментації ДНК. Виявлені зміни корелювали з кількістю пероксидазопозитивних лейкоцитів.



D.V.M. Carballo (м. Уїскілуан, Мексика) привернув увагу аудиторії до впливу фрагментації ДНК на клінічний прогноз у пар з неплідністю невідомого генезу, які проходять запліднення *in vitro*. Аналіз сперми є наріжним каменем визначення причин чоловічої неплідності, однак його недостатньо для прогнозування наслідків лікування, що викликає потребу в проведенні додаткових досліджень, одним з яких є визначення індексу фрагментації ДНК сперми (ІФД). ІФД >15% асоціюється з гіршим прогнозом стосовно фертильності, розвитку бластоцисти та виношування вагітності. Деякі дослідження показали, що приблизно в третині пар з діагнозом неплідності невідомого генезу в чоловіків спостерігається порушення цілісності ДНК сперми. Дослідження включало 117 пар, розподілених за ІФД (група 1: ≤15%, група 2: 16-29%, група 3: ≥30%). З'ясувалося, що у 29% нормозоспермічних чоловіків ІФД дорівнював >16%, що корелювало зі зниженою частотою вагітностей, підвищеною частотою спонтанних абортів та вищою ймовірністю порушень розвитку бластоцисти.

E.S. Echavarria Sanchez і співавт. (м. Мехіко, Мексика) представили результати дослідження поширеності азооспермії згідно з даними Національного інституту перинатології. Азооспермія (відсутність сперматозоїдів в еякуляті) визначається близько в 1% чоловіків репродуктивного віку та в 10-15% неплідних чоловіків; 60-70% випадків азооспермії пов'язані з порушенням сперматогенезу, 30-35% — з обструктивними проблемами. Причини цього патологічного стану можуть бути вродженими чи набутими, від чого залежить прогноз репродуктивної функції чоловіка. Автори провели поперечне проспективне дослідження за участю 85 пацієнтів з азооспермією, які проходили лікування в клініці андрології Мексиканського національного інституту перинатології. У цих пацієнтів оцінювався гормональний профіль (рівні фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, тестостерону, естрадіолу, пролактину, гормонів щитоподібної залози), проводилися УЗД яєчок, цитогенетична оцінка (хромосомний аналіз, визначення мікрodelецій Y-хромосоми). В учасників із вродженою відсутністю сім'явивідної протоки проводився генетичний аналіз трансмембранного регулятора муковіцидозу; а у хворих з підозрою на обструктивну азооспермію — визначення вмісту фруктози у сім'яній рідині, УЗД передміхурової залози та гістологічний аналіз її біоптату. Частота азооспермії серед пацієнтів клініки становила 6,48%, середній вік хворих дорівнював 34,12 року. У 23 пацієнтів УЗД яєчок виявило екстазію додатків, у 5 — агенезію сім'явивідної протоки, у 6 — крипторхізм, у 22 — варикоцеле (з них у 72% — лівобічне, у 9% — правобічне та у 11% — двобічне). У 9 чоловіків УЗД не виявило жодних патологічних станів. Що стосується генетичного аналізу, у 3 хворих спостерігалися зміни каріотипу, ще в 3 — мікрodelеції Y-хромосоми. Таким чином, автори дійшли висновку, що частота генетичних причин азооспермії, ймовірно, менша, ніж прийнято вважати, а найчастішою причиною обструктивної азооспермії є зміни придатків яєчка.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

37



Сходинками життя під гаслами людяності. Штрихи до творчого і наукового портрету академіка НАМН України Любомира Пирога

«Про серце і нирки, про нирки і серце» – назва одного з фахових оглядів відомого українського вченого-нефролога Любомира Антоновича Пирога, опублікованого у 2012 р. в часописі «Світогляд». Ця робота, як і дещо незвична, але вірна теза – «Лікар приречений любити хворого», висвітлює його суто фахове і водночас гуманістичне кредо.

Особистість глибокого розуму, обранець медицини, людина хвилюючих захоплень, на всіх перегонах життя він прагне дотримуватися честі та гідності. І в цьому сенсі вищенаведена назва кардіонефрологічної розвідки видається символічною. Справді, серце і нирки – непорушний фізіологічний, а іноді й патофізіологічний тандем. З іншого боку, в кожній праці, у кожному кроці та починанні й оцінках професора Л. Пирога присутнє його справедливе серце.

Кожне життя – неповторна повість. Щодо персонажу цих роздумів, то це, можливо, якесь органічне сучасне поєднання «Війни та миру», сімейної епопеї на кшталт «Саги про Форсайтів» і позиції «Не можу інакше». Власне, весь цей інтелектуальний та моральний простір Любомир Антонович яскраво змалював у своїх інтригуючих книгах. Належаючи до кола лікарів-письменників і водночас пристрасних читачів і навіть бібліоманів, він лише впродовж останніх років видав роботи саме такого ґатунку: «Було колись...» (2013), «День за днем, рік за роком» (2015), а також змістовну «Бібліобіографію» (3-тє видання, з передмовою академіка НАН України Сергія Комісаренка). Випробування часом і долею, що судилися авторів, викладені абсолютно відверто, викликають співчуття і повагу. Тож книги, які Любомир Антонович вручив мені під час нашої зустрічі, що відбулася на моє прохання, – його власна лампада, під світлом якої ми рухаємося далі.

Любомир Пиріг народився навесні 1931 р. у Рогатині, на тодішній Станіславщині, що входила до складу Польщі. Зростав у трудолюбній хліборобській родині єдиною дитиною, бо молодший братик Олесь рано помер. Йому, зважаючи на буревії подальших років, довелося стати свідком і пережити події кількох «визволень». Це примусове приєднання краю, за потаємною домовленістю з Німеччиною, до Радянської України, тобто до сталінського СРСР у 1939 р. Слідом за бійцями Червоної Армії до міст і сіл вдерлися каральні органи НКВС і новий управлінський апарат. Улітку 1941-го, у розпал Другої світової війни, прийшли війська вермахту, причому спочатку населення, нажахане репресіями, депортацією, утисками, розгорнутими НКВС і «комуністичною» системою, зустрічало фашистів з ентузіазмом. Утім, есесівці, винуватці Холокосту, інших злочинів, викликали передовсім острах. Далі прийшло третє «визволення» – переможний наступ Червоної армії і негайне відновлення радянського ладу. Четверте визволення пов'язане з Незалежністю України, але Л. Пиріг тоді уже був киянином, учасником цих віковичних змін.

Слід підкреслити, що в умовах полонізації маленький Любомир зростав свідомим українцем, з широю любов'ю до рідної мови. Ходив з малих літ до школи з українським викладанням, де треба було платити, хоча навчання в польській державній школі було безкоштовним. Батьки-трударі, що аж ніяк не належали до багатіїв, ревно турбувалися про освіту сина. Продовжував Любомир школярство й в годину німецької окупації. У 1948 р. закінчив із зо-

лотою медаллю в рідному Рогатині вже радянську десятирічку. Того ж року вступив до Львівського медичного інституту. У силу викликів й обставин епохи володів чотирма мовами: українською, польською, німецькою й російською. Навчався добре, маючи нахил й до письменства, – з дитинства вів щоденники із враженнями, зокрема, про прочитані книжки, відвідані виставки, кінофільми, спектаклі тощо. Певні речі в записках доводилося замовчувати, але, попри «внутрішню цензуру», це дійсно правдиві картини епохи.

Любомир Пиріг навчався вельми добре, належав до інститутських інтелектуалів. У 1950-х захворів на інфекційну жовтяницю у важкій формі. Лікування йшло не завжди належним чином, виникали рецидиви, дошкуляв хронічний тонзиліт, поки мигдалини легко й вправно не видалив отоларинголог В. Бариляк. Урешті-решт Л. Пиріг практично одужав й, отримавши диплом з відзнакою, був рекомендований до аспірантури. Проте не за клінічним фахом, до чого лежали розум і серце, а по кафедрі гігієни, якою керував досвідчений учений-гігієніст В. Мартинюк. Хтось інший швидко б просунувся теоретичною колекією до захисту дисертації і подальших спокійних педагогічних студій, але не Любомир Пиріг. Інтелегентна й толерантна людина, він мав потужну волю і прагнув іншого, клінічного шляху. Недаремно у його відгуках про прожиті знаходимо рядки з Шекспірівського «Гамлета»: «Кто волей слаб, страдает больше всех». Кінець кінцем Л. Пиріг здивував друзів і колег – залишив аспірантуру, щоб стати практичним лікарем. То, якщо хочете, був героїчний вчинок. У Києві, в МОЗ УРСР, потрапив на прийом до С.Є. Лаврика, який, після плідної роботи в Західній Україні прихильно ставився до галичан. Так Л. Пиріг отримав направлення до Івано-Франківської області із працевлаштуванням в Рогатині.

Здавалося б, на батьківщині мали вітати молодого лікаря-земляка. Утім, місця були зайняті, тож Л. Пирога, майже примусово,

призначили головним лікарем дільничої лікарні. Він розумів: застїлля з колгоспним керівництвом стануть нищівним ударом по ледь відновленому після рецидивів гепатиту здоров'ю. Тож знову мандри... Любомира Пирога приймають на роботу лікарем-ординатором у санаторій «Мармуровий палац» у Моршині. Практика, здавалося, буде формалізованою й одноманітною, навколо обмалє поборників науки. Але саме тут виразно імпульсують риси Л. Пирога як науковця, спочатку як гастроентеролога. З цих наукових барикад ми й ведемо далі розмову.

Любомир Антоновичу, Ви працювали в Моршині 3 роки. Перші публікації (1958-1960) присвячені питанням лікування гастроентерологічних уражень із застосуванням мінеральних вод Моршинських джерел. Далі цей напрям було продовжено в Інституті клінічної медицини, але вже на фоні вашої первинної терапевтичної спеціалізації. Як відбувалася еволюція?

– Після плідної, на мій погляд, роботи в Моршині, відчуваючи, що лікарське покликання не є випадковим, я вдруге вступив до аспірантури Київського інституту удосконалення лікарів по кафедрі терапії, що базувалася в цьому усталеному закладі. Вивчав вплив гормональних препаратів на стан шлунка у хворих на ревматичний поліартрит, оскільки ці ліки були основою медичної допомоги таким пацієнтам. Моїм науковим керівником був відомий учений А.Л. Михнєв, але безпосередньо, так би мовити, підставив дружнє наукове рамено досвідчений інтерніст і чуйний радник М.С. Заноздра. Я сформулював сім наукових тем для подальшого дисертаційного просування й прийшов з розробкою до А.Л. Михнєва. Анатолій Львович переглянув побіжно й порадив: «Обирайте першу». Отже, з 1958 по 1961 рік я був аспірантом кафедри терапії Київського інституту удосконалення лікарів та, згодом, відділу клінічної фармакології Українського інституту клінічної медицини ім. М.Д. Стражеска. Після закінчення аспірантури, за клопотанням М.С. Заноздри, залишився на роботі в інституті на індивідуальній посаді лікаря-науковця. 1962 року захистив кандидатську дисертацію «Деякі показники функціонального стану шлунка при лікуванні ревматизму та інфекційного неспецифічного поліартриту АКТИ і кортизоном».

Моршин – у чомусь ваша заспокоїлива і надихаюча ніша, там Ви були заступником головного лікаря санаторію з лікувальної роботи. Більш ніж 20 наукових праць так чи інакше стосуються саме гастроентерології. Ви також є співавтором цікавої роботи «Моршин». А в 1962 р. під проводом професора А.П. Пелешука починаєте працювати в Київському медичному інституті ім. О.О. Богомольця. Як стався цей злам?

– Передовсім завдяки турботливій увазі з боку Миколи Степановича Заноздри. Якось він мені сказав, що професор Анатолій Петрович Пелешук, учень академіка Вадима Миколайовича Іванова, який своєю чергою,



був одним з учнів славного Феофіла Гавриловича Яновського, шукає науковця на посаду асистента на очолюваній ним терапевтичній кафедрі КМІ. Я відразу подався до так званої лікарні водників на мальовничій вулиці в межах старого Ярославового міста – легендарної серцевини Києва. Зустрів професора в коридорі клініки. Він поставився до мене без формальностей, доброзичливо й привітно; дізнавшись про мій науковий статус, відразу запропонував посаду. Оформлення пройшло без зайвих перепон, і розпочався мій педагогічний крутосхил. Робота була цікавою, певний педагогічний хист у мене, мабуть, був, проте я мав видати весь цикл внутрішніх хвороб. Звісно, знову багато працював над довідниками, монографіями, щоб вдосконалити знання у вимірі інтерніста. Загалом усе вдавалося, а поради, консультації, лекції Анатолія Петровича були завше вкрай корисними, він належав до універсально освічених лікарів, з переважним заглибленням в гастроентерологію.

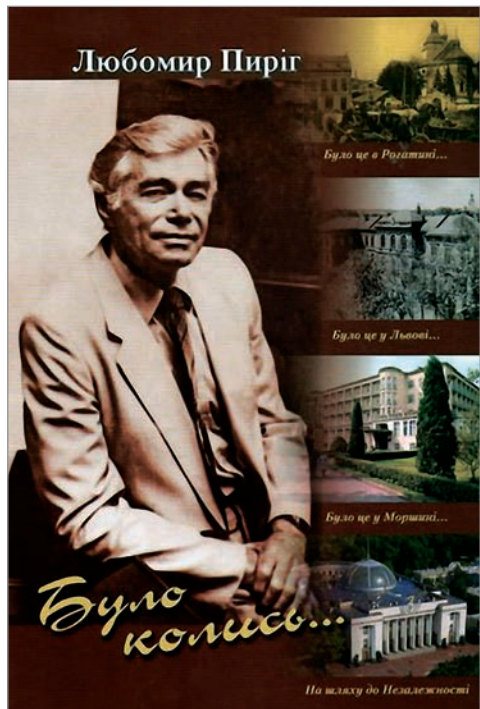
У Київському медичному інституті Ви досить успішно працювали понад 11 років, були доцентом кафедри терапії, а надалі певний час очолювали іншу кафедру. Як можна охарактеризувати ці роки?

– Це був переважно оптимістичний період. А щодо тінювого моменту... Я все життя й у побуті, й в науці, й у викладанні використовую рідну мову, українську. Це для мене органічно. Кандидатську дисертацію написав українською мовою, проте докторську у 1970-х рр., згідно з постановою ВАК СРСР, виклав російською. В інституті клінічної медицини, з благословіння М. Заноздри, історії хвороби заповнював українською; звісно, то був виняток.

На кафедрі терапії теж розмовляв і викладав українською, іноді студентам-іноземцям, з їхньої згоди, перекладав певні терміни російською або німецькою. Це не викликало жодних непорозумінь, студентам подобалися і стиль, і зміст занять. Аж ось у 1963 р. якось, збираючись додому, я опинився в одному приміщенні з парторгом кафедри А.К. Шеїною. Вона несподівано, як то кажуть, «накинулася» на мене: «До каких пор ви на етом своїм язике будете разгаварівать! Хватіт етого націоналізма. О таких, как ви, уже шла речь на партбюро інститута!».

Я стримано відповів їй, що парторг не може дозволяти собі будь-яких образ. Наступного дня розповів про інцидент Анатолію Петровичу. Він намагався все владнати по-благливу, запросив до свого кабінету мене та А.К. Шеїну; мене українською, її російською умовляв помирися. Я відчував, що це уявне порозуміння. Вирішив піти на прийом до ректора КМІ Василя Дмитровича Братуся.

Продовження на стор. 50.



Сходінками життя під гаслами людяності. Штрихи до творчого і наукового портрету академіка НАМН України Любомира Пироза

Продовження. Початок на стор. 49.

Він мене уважно вислухав, погодившись, що професор А.П. Пелешук — не борець, і сказав: «Як поводитися, так і поведеться». Тож з обраної мовної колії я не зійшов.

? У 1972 р. Вас призначають завідувачем кафедри лікувальної фізкультури і лікарського контролю КМІ, тобто абсолютно не за вашим профілем. Ви, здається, цієї посади аж ніяк не прагнули?

— Сам предмет є доволі перспективним, але ж це не моя стежина. Моє призначення відбулося, як кажуть, імперативно, ініційоване воно було проректором з наукової роботи О.С. Сокол, з притаманною їй, як колишньому фронтовому лікарю, наполегливістю. До нових функцій та обов'язків я поставився відповідально. Але, на щастя, відкрилася нефрологічна брама.

? У 1973-2002 рр. Ви були завідувачем відділу терапевтичної нефрології Київського НДІ урології та нефрології, у 1976-1990 рр. — ще й заступником директора з наукової роботи. 1978 року захистили докторську дисертацію «Еволюція острого і хронічного гломерулонефриту». У 1979-1993 рр. були головним нефрологом МОЗ України, а 1995 року створили й очолили кафедру нефрології у складі нинішньої НМАПО ім. П.Л. Шупика. Спробуємо відновити в певних нюансах цю життєву й наукову хроніку.

— Цей інститут на важливому етапі його розвитку очолив талановитий хірург Віктор

Степанович Карпенко. Розвиток нефрології він вважав домінантою. Територіально цей НДІ розміщується поряд з лікарнею водників, і професор В.С. Карпенко звернувся до А.П. Пелешука з проханням взяти під патронати напрям нефрології. Анатолій Петрович, зі свого боку, поклався в цьому на мене. І я розпочав нову наукову сторінку.

? У Вашому науковому доробку тема нефрології переважає. Як нефролог, Ви брали участь в епопеї першої трансплантації нирки, яку здійснив В.С. Карпенко з низкою співробітників. Загалом, Ваші завжди доказові, науково обґрунтовані роботи з нефрології — справжня енциклопедія спеціальності, з діапазоном відкриттів, винаходів, пропозицій, скажімо, новітньої лінії санаторно-курортної нефрології. Академік НАН і НАМН України Сергій Васильович Комісаренко, вказуючи, що Ви створили концепцію клінічної еволюції гломерулонефриту, яка лягла в основу його класифікації, підкреслює також Вашу провідну роль у створенні Української асоціації нефрологів. Отже, якщо колись, як мріяв Олександр Довженко, буде створено галерею науковців-інтелектуалів України, на мою думку, тут постане і її Святість Нефрологія із посиланням на Вас... При цьому і Ваші позанаукові інтереси вражають. Хочеться увійти й у ці лабіринти...

— З дитинства збираю поштові марки. У 1940-х рр. колекціонував кінокульки, записуючи назви фільмів. Пізніше приєдналися філокартія, фалеристика. Скарби з філателії дозволили взяти участь у багатьох

виставках. Написав 180 статей на цю тему. Вийшли окремими виданнями «Медицина України в дзеркалі філателії», «Тарас Шевченко у світі філателії». Ще один одвічний ступінь тяжіння — музика. Крім цього, я невтомний читач, який любить дарувати придбані раритети. Скажімо, Національній науковій медичній бібліотеці України я подарував тритомник С. Руданського, який використали в підготовці книги про цього видатного поета й лікаря.

? Ваші численні записи про прочитане — також самобутнє дзеркало вражень щодо світової — української, російської, польської — літератури...

— Замітки із задоволенням веду з юних літ. У цьому, можливо, моє друге Я. Було, зокрема, й захоплення творчістю М. Булгакова, спочатку через знайомство із прихильником і вболівальником його творчості актором МХАТ Юрієм Ларіоновим. Зустрічався й листувався із сестрою письменника Надією Булгаковою-Земською.

? У 1990-1994 рр. Ви були народним депутатом Верховної Ради України першого скликання, головою підкомісії збереження генофонду нації; у 1990-2007 рр. — президентом, а з 2007 р. — почесним президентом Українського лікарського товариства. З 2000 р. до серпня цього року були президентом Світової федерації українських лікарських товариств. На 16-му конгресі СФУЛТ у серпні Вас обрано почесним президентом цієї федерації. У 1991 р.

Ви стали членом-кореспондентом НАН України, 1993 року — академіком НАМН України. Навіть цей стислий перелік нових суспільних викликів свідчить про «друге дихання» в суспільній місії.

— Я завжди близько брав до серця соціальну несправедливість і негаразди. У Верховній Раді України я теж виступав у такому сенсі, піднімаючи гострі проблеми. Ось хоча б декілька рядків зі збірника стенограм, де викладено мій виступ 11 грудня 1991 р. щодо того, що відбувалося навколо вибуху в Чорнобилі. Багато хто був тоді некомпетентним, необізнаним. Це біда, а не вина. Та в жодному разі не можна було дезінформувати людей. Колись — 40, 50 років тому — страшно було навіть мовчати, слід було підтакувати й вихвалити. На початку 1990-х, якщо не вистачало громадянської мужності ризикувати службовим становищем, можна було мовчати. Але ж Чорнобиль — це «мemento mori», це застереження нашому народові. Можливо, і мій виступ сприяв створенню необхідного українського законодавства щодо функціонування ЧАЕС й посилення міжнародної уваги до цієї проблеми.

? У житті як на довгій ниві... Можна сказати, Вас обрано, щоб нива ця виглядала гідно. Але ж так сталося і завдяки Вашій дружині Тамарі Федотівні, академіку архітектури, доньці Мар'яні, балерині, а також синові Олесю, медику. Тож дозвольте через Вас широко подякувати і їм. Адже дружина, донька, син, онуки — частка Вашої душі...

— Мені буде вельми приємно це зробити. Користуючись нагодою, дозвольте подякувати і Вам. Недарма свого часу примірник «Бібліографії», подарований вам, я написав: «На пам'ять про давнє дружнє знайомство»...

Підготував **Юрій Віленський**



Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медицина газета «Здоров'я України», 03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Урология. Нефрология. Андрология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медицина газета «Здоров'я України 21 сторічка». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Урология. Нефрология. Андрология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на Ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов Вам хотелось бы видеть?

Хотели бы Вы стать автором статьи для тематического номера

«Урология. Нефрология. Андрология»?

На какую тему?

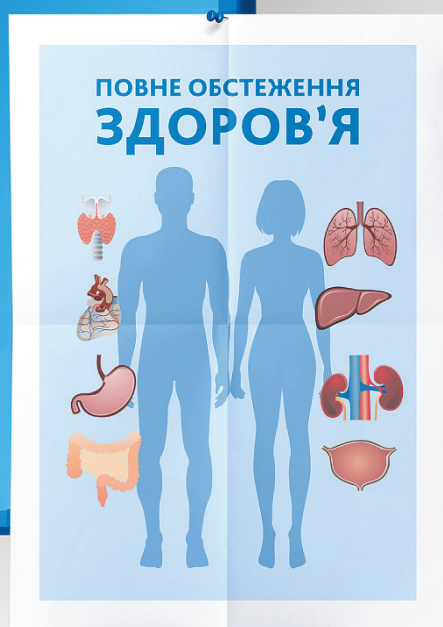
Является ли для Вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?





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



20000
ЛІКАРІВ



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно
з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

Індивідуальна профілактика захворювань, що передаються статевим шляхом



Показання для застосування

- **Акушерство та гінекологія:** профілактика та лікування нагноєння післяпологових ран, післяпологових інфекцій, ран промежини та піхви; запальні захворювання зовнішніх статевих органів і піхви (вульвовагініт).
- **Венерологія:** індивідуальна профілактика захворювань, що передаються статевим шляхом (сифіліс, гонорея, генітальний герпес).
- **Хірургія, травматологія:** місцеве лікування інфікованих ран різної локалізації та етіології; профілактика вторинної інфекції гранулюючих ран.
- **Комбустіологія:** лікування опіків II і III А ступенів; підготовка опікових ран до дерматопластики.
- **Дерматологія:** комплексне лікування кандидозів шкіри і слизових оболонок, мікозів стоп і великих складок.
- **Оториноларингологія:** комплексне лікування гострих і хронічних отитів, гайморитів, тонзилітів.
- **Стоматологія:** лікування пародонтитів, стоматитів; гігієнічна обробка зйомних протезів; профілактика мікробних ускладнень після оперативних втручань на слизовій оболонці порожнини рота.

Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить мірамістину 0,1 мг; допоміжна речовина: вода очищена. **Лікарська форма.** Розчин для зовнішнього застосування. Безбарвна або з жовтуватим відтінком прозора рідина, що піниться при струшуванні. **Фармакотерапевтична група.** Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Код АТХ D08A J. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до мірамістину. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При одночасному застосуванні антибіотиків з мірамістином спостерігається зниження резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. **Особливості застосування.** Венерологія. Після обробки Мірамистином® сечовипускального каналу, піхви, внутрішніх поверхонь стегон, лобка і зовнішніх статевих органів не рекомендується сечовипускання протягом 2 годин. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Оскільки резорбція препарату практично відсутня, дозволяється застосовувати

Мірамистин® у період вагітності або годування груддю. **Діти.** Оскільки немає достатнього досвіду застосування розчину мірамістину для лікування дітей, його не застосовують у педіатричній практиці. **Побічні реакції.** В окремих випадках можливе короткочасне відчуття печіння, що зникає самостійно через 15-20 секунд і не потребує відміни препарату. Реакції гіперчутливості, в тому числі явища місцевого подразнення шкіри: свербіж, гіперемія, відчуття печіння, сухість шкіри. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 50 мл у флаконі, по 1 флакону з уретральною насадкою в пачці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Р.П. № UA/1804/02/01 від 04.07.2016.** Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

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

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця