

# УКраїни в та

# рологія

# Нефрологія Андрологія

**№** 1 (8) березень 2017 р. 12 000 примірників\* Передплатний індекс 86683



Доктор медичних наук, професор Сергій Пасєчніков

Неспецифічний цистит: сучасні підходи до діагностики та лікування

Читайте на сторінці 32



Доктор медичних наук, професор Ігор Горпинченко

Сексуальні розлади очима чоловіків та жінок: за підсумками дискусійного форуму

Читайте на сторінці 30



Доктор медичних наук, професор Іван Топчій

Морфогенетичні білки FGF23 і Klotho, гіперфосфатемія і карбамілювання білків – нетрадиційні фактори ризику кардіоваскулярних подій у хворих хронічною хворобою нирок

Читайте на сторінці 26



Доктор медичних наук, професор Наталія Лук'яненко

Вибір тактики лікування дітей раннього віку з пієлонефритом та міхурово-сечовідним рефлюксом, асоційованим із порушенням фібрилогенезу

Читайте на сторінці 22



Доктор медицини, професор Флоріан Вагенленер

Урогенітальні інфекції: проблеми та стратегії

Читайте на сторінці 10





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.

ВІАЛ И<sup>ж</sup> (килденофілі, таюлентия вкриті плівисовою оболожною, по 50 мг - 1 або 4 таблетом в утаковці; 100 мг - 1, 2, 4,8 таблетом в утаковці.

Коротка інструкцій для медичного застосування препарату вІАГРА® Показішного статевого акту, Для ефективної дії препарату ВІАГРА® необхідне сексуальне збудження. Спосіб застосування перапарт застосовують перорольню. Рекомендована доза препарату ВІАГРА® необхідне сексуальне збудження. Спосіб застосування препарату застосовують перорольню. Рекомендована доза препарату ВІАГРА® перапарату вістором за та застосовуємся, при необхіднуєсті, прибільніх за открину до гатавого окту, Миксимальна рекомендована доза становить 100 мг. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Максимальна рекомендована, Підвищена чутляність до активної рекомендована (правидена учитаність до активної рекомендована (правидена учитаність до активної рекомендована статева активній рекомендована статева активній рекомендована статева активність. Віртат збор и табра до висалідки наботребільний ліск передіна ізастосування інгібторів ФДЕ5 чи н. Назвіність таких захворовань, як порушення функції печінни тяжкого ступена, претральні захворовання, як порушення функції печінни тяжкого ступена, претральні захворовання стілівня, такі як і пістовніх і (претральній тиск немее ФОУ50 мм р. ст.), нецкодава перенесний інкульт абої ніфарти міконеда та відкова студена функції печінни тяжкого ступена, претральні захворовання стілівня, такі як і пістовніх і праз на права за пістовніх інфарти за порушення функції печінни такого ступена, рекальні захворовання стілівня, такі як і повыч рекальні за порушення думіння такором собъя вестальні захворовання стілівня, такі як і повыч рекальні за порушення думіння такором собъя вестальні захворовання стілівня, такі за порушення думіння такором собъя вестального за повычня за повычня за порушення думіння та порушення ступена захворовання стілівня, такі учить такі стеми паціенть за застомінним нерекомінним рекальним ризмихи за помушен

vitro силденафіл слабиий інгібітор ізоформ цитохрому Р450. Дослідження іл vivo: силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що цей препарат потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорам москиду сазоту боз и інгратам в будь-якій формі протипожазане. Категорів відпуску, За рецентом. Перед використанням препароту необхідно закіомонтись з інстручцією для мадечного застосування та проконсультуватись з лікарем. Інформація для лікарів і формаціелів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозумах, конференційх з медичної тематики. Рестраційні посладження № И/ОЗТ3/07/102, № UA/ОЗТ3/07/102, № UA/ОЗТ3/07/103 від 15.04.2013, Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 537 від 20.08.2015
За дадатковною інформацією звертайтесь дос

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

- "Зви" неалажного аудитора щодо дотримання Оргкомітетом вимог "Положення про Міжнародний фестиваль - конкурс "Вибір-року" в Україні" під час формування рейтингу в 2015 році "- Data on file

WUKVGR0215032





- **1 ДЕКАСАН® эффективный антисептик** для местного лечения хронического цистита
- 2 Эффективность лечения хронического цистита с использованием ДЕКАСАНа – 90,7%
- **З ДЕКАСАН®** при комплексном лечении хронического бактериального цистита **позволяет уменьшить количество и дозу антибиотиков,** что положительно влияет на клинический и экономический эффект лечения
- **Методика лечения** хронического цистита с использованием инстилляций ДЕКАСАНа в мочевой пузырь эффективна, не требует больших экономических затрат, доступна для использования в работе уролога поликлиники или стационара









# Щодо використання інстиляцій сечового міхура в лікуванні хронічного циститу

Цистит — одна з найбільш частих нозологічних форм інфекційно-запальних захворювань сечових шляхів, основним морфологічним субстратом якої є запальний процес в епітелії і стромі стінки сечового міхура. Особливістю циститу є схильність до рецидивування і швидка хронізація процесу. Ще 10-20 років тому одними з основних методів лікування хронічного циститу (ХЦ) були інстиляції сечового міхура антисептиками. Сьогодні цей метод використовують більш селективно, проте провідні спеціалісти кажуть, що за умови правильного вибору лікувального засобу інстиляції не тільки не втрачають своєї актуальності, а й набувають нового значення, адже поширеність хронічних форм циститу щороку зростає. Які ж розчини для інстиляцій можна вважати «правильними»?

Приблизно 50% усіх жінок протягом свого життя переносять як мінімум один епізод інфекції сечових шляхів (ІСШ), і майже у третини спостерігається щонайменше один епізод ІСШ до 24 років (В. Foxman, 2003). Проте, навіть зважаючи на ці статистичні дані, не слід забувати, що цистит — це не виключно «жіноча проблема». Цистит може траплятися й у чоловіків будь-якого віку, особливо за наявності цукрового діабету або імунодефіцитного стану (R. Funfstuck et al., 2012). Згідно із сучасною класифікацією цистит поділяють на первинний і вторинний, інфекційний та неінфекційний, гострий і хронічний. Останній варіант, незалежно від етіології, посідає особливе місце в урологічній практиці у зв'язку з утрудненим підходом до його діагностики та лікування. Хронічним цистит вважають у разі, якщо зафіксовано більш як три епізоди захворювання на рік або два епізоди на півроку (Д.Д. Іванов, Я.А. Домбровський, 2015). Причинами ХЦ можуть бути аномалії сечових шляхів, наявність конкрементів, порушення пасажу сечі, наявність постійного джерела інфекції. До інфекційних агентів, що найчастіше асоційовані із ХЦ, належать стафілококи (21,6% випадків), ентерококи (17%), кишкова паличка (9,2%). Асоціація двох і більше мікроорганізмів зустрічається у 20% випадків (М.А. Mulvey et al., 2001). Особливістю інфекцій сечових шляхів є схильність до створення бактеріальних плівок – особливих форм існування мікробних агентів. Асоціації бактерій у плівках спроможні витримувати концентрації антибіотиків, що у понад 100 разів перевищують такі для планктонних форм. Іще однією характерною рисою XЦ  $\varepsilon$  постійне або тимчасове пошкодження слизової оболонки, яке може призводити як до збільшення частоти епізодів, так і до гіперпластичних чи навіть диспластичних процесів (поліпи, лейкоплакія тощо). Атрофічні й дистрофічні зміни слизової оболонки сечового міхура створюють сприятливе середовище для розвитку та прогресування пошкодження уротелію, збільшення і зміни співвідношення компонентів запальної клітинної інфільтрації у стромі. Основними діагностичними критеріями є характерна для циститу клінічна маніфестація, наявність бактеріурії, частота виникнення останніх і дані цистоскопії. У разі діагностування ХЦ особливу увагу приділяють визначенню джерела бактеріурії, мікробіологічному дослідженню та оцінці стану слизової оболонки сечового міхура.

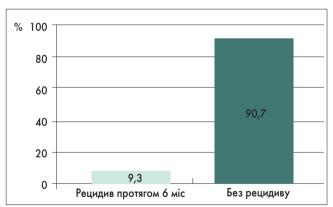


Рис. 1. Пацієнти із загостренням ХЦ – застосування Декасану

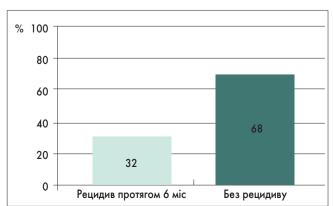


Рис. 2. Пацієнти із загостренням ХЦ – застосування фурациліну

Лікування XЦ здебільшого передбачає проведення етіотропної антибактеріальної терапії, яка має на меті насамперед запобігти подальшому пошкодженню слизової оболонки. Сучасна антибактеріальна терапія XЦ докладно представлена в керівництві Європейської асоціації урологів (EAU, 2015). Разом із тим антимікробна терапія не вирішує проблеми рецидивування циститу, його хронічного перебігу, а також не запобігає формуванню бактеріальних плівок та розвитку інтерстиціального процесу в стінці сечового міхура. Саме тоді, коли системна антибактеріальна терапія не вирішує всіх питань, у пригоді стає призначення інстиляцій.

Для вирішення питання про необхідність виконання внутрішньоміхурових інстиляцій (ВІ) обов'язковою умовою є проведення цистоскопії з біопсією, оскільки однієї цистоскопії для прийняття рішення про вибір методу лікування іноді недостатнью. Одним із морфологічних обґрунтувань для застосування інстиляцій є наявність плоскоклітинної метаплазії епітелію сечового міхура без зроговіння з ознаками хронічного запалення у підслизовому шарі, що виключає справжню лейкоплакію (яка є передраковим станом) та підтверджує наявність постзапальних змін у сечовому міхурі. Крім того, існують морфологічні ознаки інтерстиціального циститу / синдрому хворобливого сечового міхура, за якого також показані ВІ (Л.А. Сінякова, 2012). Тим часом протипоказаннями для BI є гострі запальні захворювання сечових шляхів, стриктури уретри.

BI — інвазивний метод, тож за його застосування можливі ускладнення (сечова лихоманка, загострення ХЦ, висхідний пієлонефрит, травми тощо). Запорукою успішного проведення ВІ є наявність чітких показань, дотримання техніки виконання процедури, застосування безпечного та ефективного розчину.

Наразі для інстиляцій сечового міхура використовують антисептичні, протизапальні, обволікаючі, антинеопластичні засоби. Втім, найпоширенішим є використання розчинів, що мають антимікробну активність. До цього часу перелік препаратів для ВІ залишався дуже обмеженим — протаргол, олія обліпихи, гідрокортизон, фурацилін, які застосовували як окремо, так і у складі сумішей. В останнє десятиріччя почали з'являтися препарати, що спеціально призначені для внутрішньоміхурової терапії та характеризуються створенням високої концентрації діючої речовини на поверхні уротелію. Як уже зазначалося, на сьогодні найбільшим попитом користуються антисептичні розчини для ВІ. Тож який саме антисептик відповідає сучасним вимогам внутрішньоміхурової терапії?

Доволі часто з цією метою використовують протаргол і хлоргексидин. Перший, на думку багатьох лікарів, — абсолютно безпечний засіб, адже містить іони срібла. Проте експериментальні дані останніх років продемонстрували, що протаргол провокує склеротичні процеси в сечовому міхурі (Л.А. Сінякова, 2012). Хлоргексидин — більш сучасний антисептик із широким спектром активності, який, крім того, коштує недорого. Проте така економія не гарантуватиме безпеки, адже останні роки



Рис. З. Пацієнти із загостренням ХЦ, яким ВІ не проводили

зростає кількість повідомлень про розвиток небажаних явищ, спричинених застосуванням хлоргексидину. Так, у лютому 2017 року Управління з контролю якості за продуктами харчування та лікарськими препаратами США (FDA) зобов'язало виробників безрецептурних антисептичних засобів, що містять хлоргексидину глюконат, на своїх етикетках додатково помістити попереджувальні написи. Річ у тім, що ця речовина здатна спричинити вельми серйозні алергічні реакції. Цих заходів було вжито після того, як по всій країні зафіксували 52 випадки анафілаксії (зокрема й дві смерті), пов'язані із зовнішніми препаратами на основі хлоргексидину, які хоч і призначалися для нанесення на шкіру, проте спровокували задуху. Всі ці випадки сталися в період з 1969 по 2015 рік, були серйозними і 26 із них фахівці визнали небезпечними для життя. Зрозуміло, що застосування хлоргексидину для BI — ще більш небезпечне, ніж його використання як шкірного антисептика. Ще одним популярним препаратом для BI є фурацилін. Його було обрано як референтний препарат у нещодавньому дослідженні С.В. Берестенка (2012), під час якого порівнювали ефективність фурациліну й декасану як препаратів для ВІ. У ході дослідження було обстежено 87 пацієнтів із ХЦ (чоловіки та жінки) у віці 57-86 років. Усі вони отримували антибактеріальну та протизапальну терапію системно. В першу групу входили 32 пацієнти, яким виконували ВІ розчином антисептика Декасан (0,02% розчину декаметоксину). Препарат використовували в розведеному вигляді 1:5-1:7. Другу групу (25 хворих) становили пацієнти із ХЦ, яким у сечовий міхур вводили 0,02% розчин фурациліну. До контрольної третьої групи входили 30 хворих ХЦ, яким ВІ узагалі не виконували. Клінічну ефективність оцінювали за такими даними, як зникнення болю та різі під час сечовипускання, зменшення частоти сечовипускань до 5-6 на добу, нормалізація аналізу сечі, відсутність рецидиву захворювання протягом 6 міс. У першій групі рецидив захворювання виник у 3 пацієнтів (9,3%), у другій групі — у 8 пацієнтів (32%), у третій — у 8 пацієнтів (26%). Отже, підсумовуючи, зазначимо, що застосування комплексної методики лікування хронічного неускладненого бактеріального циститу з використанням інстиляцій розчину Декасан у сечовий міхур виявилося ефективним у 90,7% випадків, із застосуванням інстиляцій фурациліну – в 68%, а без застосування місцевого лікування — у 74% випадків (рис. 1-3). Як бачимо, використання фурациліну у вигляді ВІ з метою профілактики загострень ХЦ є менш ефективним, ніж відсутність BI.

Декасан — фунгіцидний, протистоцидний, вірусоцидний і антимікробний препарат. Механізм дії Декасану ґрунтується на його здатності порушувати проникність клітинної мембрани (КМ) мішені завдяки з'єднанню з ліпідними структурами фосфатидних груп. Унаслідок зміни проникності КМ гомеостаз усередині клітин порушується, що призводить до лізису клітини збудника. Вибірковість дії Декасану проявляється в нездатності фіксації на КМ людини.

Наразі вивчено й підтверджено бактерицидну дію Декасану на більшість штамів грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Серед них, зокрема, стафілококи, стрептококи, дифтерійна і синьогнійна палички, капсульні бактерії тощо. Декасан активний щодо низки патогенів грибкової природи (епідермофіти, трихофіти, дріжджоподібні гриби, еритразми, дріжджі, деякі цвілеві гриби тощо). Свій антипротозойний ефект Декасан проявляє щодо лямблій і трихомонад. Стійких вірусів до дії препарату наразі не виявлено. Надзвичайно важливо, що в ході лікування Декасан підвищує чутливість мікроорганізмів до антибіотиків і проявляє свою активність до штамів, які виявилися резистентними до системного лікування. Окрім того. Декасан є безпечним препаратом: він не абсорбується слизовою оболонкою, у крові людини не знайдено значущих концентрацій речовини при зовнішньому застосуванні. Навіть довготривале використання Декасану не викликає розвитку токсичних реакцій і звикання.

Отже, ВІ, незважаючи на значний досвід використання в урології,— абсолютно сучасна процедура за умови наявності показань, дотримання техніки виконання і застосування ефективних та безпечних засобів.

Підготувала **Олександра Мєркулова** 



М.И. Майрино, Дж. Белластелла, К. Эспозито, Италия

# Модификация образа жизни при эректильной дисфункции: каких результатов можно ожидать?

Эректильная дисфункция — широко распространенное расстройство, которое значительно снижает качество жизни мужчин. По прогнозам, к 2025 г. в мире будут иметь место 322 млн случаев ЭД. Факторы риска развития ЭД включают общее состояние здоровья, наличие сахарного диабета, кардиоваскулярных заболеваний, других нарушений мочеполовой системы, психиатрических и психологических расстройств, а также социально-демографические условия и др. В многочисленных срезовых и проспективных исследованиях продемонстрирована связь между ЭД и большинством факторов кардиоваскулярного риска, в том числе между артериальной гипертензией и дислипидемией. ЭД является предиктором повышения кардиоваскулярного риска и риска смерти от всех причин.

Кардиоваскулярные заболевания остаются ведущей причиной смерти жителей планеты. Изменения поведения, наблюдающиеся в последние десятилетия, привели к распространению нездорового образа жизни, который считается важнейшей глобальной причиной неинфекционных заболеваний. Вследствие этого как в развитых, так в развивающихся странах отмечается эпидемия СД 2 типа, ожирения и других компонентов метаболического синдрома (МС). На основании данных последнего эпидемиологического анализа, использовавшего критерии NCEP/ATP III, установлено, что в США более трети взрослого населения страдает МС. Этот синдром, как и отдельные его компоненты, тесно ассоциируется с провоспалительным состоянием, которое вызывает эндотелиальную дисфункцию, снижение продукции и активности оксида азота (NO). Поскольку NO является главной движущей силой кровотока в гениталиях, было высказано (а впоследствии и доказано) предположение, что у мужчин большинство факторов кардиоваскулярного риска одновременно являются факторами риска ЭД. Даже у в целом здоровых мужчин наблюдается обратная корреляция между избыточной массой тела и уровнем тестостерона. Высокая распространенность гипогонадизма у мужчин с ожирением (20-64% в зависимости от исследуемой популяции и использования свободного или связанного тестостерона для установления диагноза) обусловлена нарушением работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

На сегодня образ жизни и питание рассматриваются как центральные факторы, влияющие на продукцию NO эндотелием сосудов и эректильную функцию. Кроме того, имеются данные, что изменение образа жизни, направленное на уменьшение низкоуровневого воспаления, также может способствовать снижению выраженности ЭД. В экспериментальных и клинических исследованиях было продемонстрировано, что коррекция основных факторов, ассоциирующихся с ЭД, таких как курение, злоупотребление алкоголем, ожирение и низкая физическая активность, может значительно повысить уровень тестостерона и улучшить эректильную функцию (рис.). Следовательно, модификация образа жизни может предотвратить прогрессирование ЭД и даже обеспечить регресс ее ранних проявлений.

# Эпидемиология и факторы риска

Эректильная дисфункция — широко распространенная сексуальная проблема, частота которой повышается с возрастом. Согласно недавнему анализу, проведенному Международным консультативным комитетом по сексуальной медицине, распространенность ЭД составляет 1-10% у мужчин моложе 40 лет, 2-9% — среди мужчин в возрасте 40-49 лет; в возрастной группе 60-69 лет этот показатель увеличивается до 20-40%, достигая максимума (50-100%) у мужчин старше 70 лет. Модифицируемые факторы риска ЭД включают курение, недостаток физической активности, ожирение, злоупотребление алкоголем,

потребление наркотических веществ. С другой стороны, в исследовании Health Professionals' Follow-up Study (США) такие параметры образа жизни, как стройность и физическая активность, ассоциировались с сохранением хорошей эректильной функции.

### Влияние изменения образа жизни на ЭД

Наличие связи между модифицируемыми поведенческими факторами и ЭД, особенно у мужчин без сопутствующих заболеваний, является основанием для интервенционных стратегий, нацеленных на улучшение эректильной функции у пациентов с ЭД. Поскольку NO является ключевым фактором здоровья сосудов, а ЭД тесно ассоциируется с кардиоваскулярными заболеваниями, максимальное внимание должно уделяться мерам, повышающим продукцию NO сосудистым эндотелием.

### Физическая активность

Метаанализ, посвященный оценке связи физической активности и ЭД, показал, что умеренная и высокая физическая активность ассоциируется со сниженным риском ЭД (отношение шансов — ОШ — 0,63 и 0,42 соответственно) (J.Y. Cheng et al., 2007). Результаты отдельных исследований также свидетельствуют о том, что физическая активность оказывает благоприятный эффект относительно профилактики и/или уменьшения ЭД (H.A. Feldman et al., 2000; A. Ponholzer et al., 2005; C.G. Bacon et al., 2006).

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ЭД 8-недельная программа тренировок 45-60 мин/день уменьшала ЭД по сравнению с контролем (малоподвижный образ жизни в течение того же периода) (Lamina S. et al., 2009).

S. La Vignera и соавт. (2011) оценивали влияние стандартного протокола аэробных физических нагрузок (150 мин/нед) на эректильную функцию у мужчин среднего возраста с ЭД артериального генеза. Через 3 мес было отмечено значительное улучшение Индекса эректильной функции 5 (IIEF-5), которое сопровождалось снижением количества циркулирующих апоптотических эндотелиальных клеток-предшественников и эндотелиальных микрочастиц.

В исследовании G. Маіо и соавт. (2010) 60 мужчин с ЭД рандомизировали для получения ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) в монотерапии (контрольная группа) или в сочетании с регулярной (≥3 ч/нед) аэробной неизнуряющей физической активностью (интервенционная группа). Через 3 мес оценка IIEF-5 нормализовалась у 77,8% пациентов интервенционной группы, тогда как в контрольной группе — только у 39,3% больных (р<0,004). Поимо этого, физическая активность была независимым предиктором нормальной эрекции (р=0,01) и повышенной сексуальной удовлетворенности (р=0,022). Таким образом, адекватная физическая нагрузка может значительно повысить эффективность медикаментозной терапии ЭД.

Потенциальные механизмы, посредством которых физическая активность уменьшает ЭД, включают

улучшение кардиоваскулярного фитнеса и эндотелиальной функции, повышение продукции NO эндотелием, уменьшение окислительного стресса и увеличение количества регенераторных эндотелиальных клеток-предшественников. Физическая активность также оказывает положительное влияние на самооценку и психическое здоровье, что благоприятно воздействует на психологические аспекты сексуальной дисфункции.

#### Снижение массы тела

В срезовых и проспективных эпидемиологических исследованиях было продемонстрировано, что избыточная масса тела, ожирение и метаболический синдром достоверно ассоциируются с повышенным риском ЭД. В частности, в исследовании Health Professionals' Follow-up Study (31 274 участника без ЭД на момент включения) ожирение повышало риск развития ЭД на 40% (С.G. Васоп et al., 2003). В проспективных исследованиях с продолжительностью наблюдения от 5 до 25 лет наличие избыточной массы тела или ожирения ассоциировалось с повышением вероятности ЭД на 70-96% по сравнению с нормальным весом (Н.А. Feldman et al., 2000; R. Shiri et al., 2004; М.М. Fung, 2004).

В краткосрочных и длительных интервенционных исследованиях, в которых применялось только ограничение калорийности суточного рациона, было продемонстрировано уменьшение ЭД. R.L. Kolotkin и соавт. (1995) изучали влияние снижения массы тела на качество жизни у 37 мужчин и женщин; после 28 дней программа по снижению веса оказала благоприятное влияние на сексуальную жизнь мужчин. J. Khoo и соавт. (2011) оценивали эффекты 8-недельной низкокалорийной диеты (НКД) на чувствительность к инсулину, плазменные уровни тестостерона, эректильную функцию (IIEF-5) и сексуальное желание (опросник SDI) у мужчин с абдоминальным ожирением и неосложненным СД 2 типа (n=519) по сравнению с мужчинами без диабета с аналогичными индексом массы тела (ИМТ) и окружностью талии (n=526). Снижение веса на 10% достоверно ассоциировалось с повышением чувствительности к инсулину, уровней тестостерона, улучшением оценок IIEF-5 и SDI как у пациентов с СД, так и у мужчин с нормальным углеводным обменом. В другом исследовании эти же авторы изучали влияние диетически индуцированного снижения веса на сексуальную и эндотелиальную функцию, симптомы нижних мочевых путей и воспалительные маркеры у мужчин с ожирением и СД 2 типа (J. Khoo et al., 2011). На протяжении 8 нед мужчины находились на НКД с заменой блюд (1000 ккал/cvт: n=19) или на низкожировой высокобелковой низкоуглеводной диете без ограничения калорий (n=12). Затем пациенты переводились на высокобелковую диету или продолжали ее придерживаться еще 44 нед. По сравнению с группой высокобелковой диеты у мужчин, изначально находившихся на НКД, снижение веса было более существенным (5 vs 10% соответственно). В обеих группах наблюдалось значительное улучшение плазменных уровней глюкозы, липопротеинов низкой плотности и глобулина, связывающего половые стероиды, а также эндотелиальной функции (повышение потокзависимой дилатации, снижение растворимого Е-селектина), оценок IIEF-5 и SDI. После 52 нед наблюдения снижение веса сохранялось, оценки IIEF-5 и SDI улучшились еще больше.

Аналогичные результаты можно получить при уменьшении массы тела с помощью бариатрической операции. Так, в рандомизированном

контролированном исследовании L.O. Reis и соавт. (2010) бариатрически индуцированное снижение веса привело к улучшению эректильной функции (IIEF-5), повышению уровней общего и свободного тестостерона, фолликулостимулирующего гормона и снижению уровня пролактина. Значительное улучшение по всем доменам краткого опросника сексуальной функции (BSFI), включая эректильную функцию, также было продемонстрировано в 2-летнем исследовании по оценке эффектов бариатрически индуцированного снижения веса (Dallal R.M. et al., 2008).

Абдоминальное (висцеральное) ожирение и связанные с ним факторы риска ассоциируются с провоспалительным состоянием, которое приводит к снижению продукции и активности NO. Сниженные уровни тестостерона, характерные для ожирения и метаболического синдрома, могут ухудшать инсулинорезистентность и эндотелиальную функцию, способствуя развитию ЭД (К. Esposito, D. Giugliano, 2011). В то же время уменьшение веса, достигаемое путем изменения образа жизни или посредством бариатрического вмешательства, у мужчин ассоциируется со снижением уровня эстрогенов и повышением уровней гонадотропинов и тестостерона, причем эти положительные изменения тем более выражены, чем больше снижается масса тела (G. Corona et al., 2013).

### Диетические факторы

Диеты, характеризующиеся высоким содержанием продуктов из цельного зерна, бобовых, овощей и фруктов и ограничением потребления красного мяса, продуктов и напитков с высоким содержанием добавленного сахара, ассоциируются со сниженным риском ЭД (F. Wang et al., 2013). В частности, приверженность средиземноморской диете у мужчин с СД и нормальным обменом глюкозы связана со сниженной распространенностью ЭД (К. Esposito et al., 2006).

В исследовании К. Esposito и соавт. (2006) 65 мужчин с МС и ЭД рандомизировали на 2 группы для следования интервенционной (n=35) и контрольной диете (n=30). Пациентам группы интервенционной диеты рекомендовали ежедневно употреблять 250-300 г фруктов, 125-150 г овощей, 25-50 г орехов, 400 г продуктов из цельного зерна (бобовые, рис, кукуруза, пшеница) и повышенное количество оливкового масла. После 2 лет наблюдения оценка IIEF-5 повысились до 22 баллов у 13 мужчин группы интервенционной диеты и только у 2 пациентов группы контрольной диеты (p=0,015).

На сегодня накоплен большой объем доказательств того, что повышенное потребление овощей, фруктов и продуктов из цельного зерна ассоциируется со значительным снижением риска атеросклероза

Таблица. Рекомендации по изменению образа жизни, направленные на профилактику и/или лечение ЭД						
Факто риска	Стратегия	Рекомендации	Уровень доказательств*			
Малоподвижный образ жизни	Повышение физической активности	Умеренная/интенсивная аэробная активность не менее 30 мин/день или 150 мин/нед	А			
Избыточная масса тела / ожирение	Нормализация массы тела	Снижение веса на 5-10%	A			
Нездоровое питание	Улучшение качества питания	Повышенное потребление овощей, фруктов, бобовых, продуктов из цельного зерна, моно- и полиненасыщенных жирных кислот. Ограничить потребление красного мяса, колбасных изделий и других промышленно обработанных продуктов, насыщенных жиров. Отказ от потребления сладких газированных напитков	A			
Злоупотребление алкоголем	Избегать избыточного употребление алкоголя	Не более 1-2 доз в день (1 доза = 0,330 мл пива 4%, 150 мл вина 12% или 50 мл водки 40%)	В			
Курение	Консультирование о доступных опциях, способствующих отказу от курения	Отказ от курения	В			

\*А – доказательства получены в интервенционных исследованиях; В – доказательства получены в проспективных когортных исследованиях или исследованиях по типу «случай – контроль».

коронарных артерий (F.B. Hu, W.C. Willett, 2002). Благоприятное влияние средиземноморской диеты на атеросклероз в целом и ЭД в частности может быть опосредовано различными биологическими механизмами, в том числе уменьшением окислительного стресса и субклинического воспаления, улучшением эндотелиальной функции и чувствительности к инсулину, что, в свою очередь, повышает высвобождение NO в артериях полового члена.

### Кирение

Как непосредственное потребление табака, так и пассивное курение являются значимым фактором риска ЭД (J.Y. Polsky et al., 2005; V. Kupelian et al., 2007). Недавний метаанализ 4 проспективных когортных исследований и 4 исследований типа «случай — контроль», включивших 28 586 пациентов, показал, что по сравнению с никогда не курившими вероятность наличия ЭД у активных и бывших курильщиков была выше на 51 и 29% соответственно (S. Cao et al., 2013).

С.В. Нагте и С.М. Meston (2012) изучали связь между прекращением курения и параметрами психологического и субъективного сексуального здоровья у мужчин с большим стажем курения. Было установлено, что отказ от курения значительно улучшает данные параметры независимо от исходного состояния эректильной функции. В проспективном исследовании G. Pourmand и соавт. (2004) после 1 года наблюдения ЭД значительно уменьшилась у ≥25% мужчин, отказавшихся от курения, тогда как среди мужчин, которые продолжали курить, таких случаев не было зарегистрировано.



Рис. Поведенческие факторы риска и основные механизмы развития ЭД

#### Алкоголь

Злоупотребление алкоголем является фактором риска ЭД, однако умеренное потребление спиртных напитков может оказывать протекторный эффект в отношении ЭД как в общей популяции мужчин, так и у пациентов с СД (С.G. Bacon et al., 2003; О. Kalter-Leibovici et al., 2005). В недавно опубликованном австралийском исследовании с участием 810 случайно отобранных мужчин в возрасте от 35-80 лет низкое потребление алкоголя являлось предиктором ЭД (S.A. Martin et al., 2014). Срезовое популяционное исследование, охватившее более 50 тыс. жителей Австралии (n=51374), показало, что наиболее низкий риск развития ЭД отмечается при потреблении 1-20 стандартных доз в неделю (в данной стране 1 стандартная доза = любой напиток, содержащий 10 г спирта). После поправки на кардиоваскулярные заболевания, курение и возраст у мужчин, употреблявших указанное количество алкоголя, риск ЭД снижался на 25-30%. Благоприятное влияние умеренного потребления алкоголя на эректильную функцию может опосредоваться долгосрочными эффектами на холестерин липопротеинов высокой плотности и другие показатели, способствующие повышению биодоступности NO.

# Выводы

Эректильная дисфункция ассоциируется с курением, злоупотреблением алкоголем, низкой физической активностью, абдоминальным ожирением, МС, диабетом, гипертензией и сниженной антиоксидантной защитой; все эти факторы объединяет сниженная биодоступность NO.

Улучшение сексуальной (эректильной) функции у мужчин является одним из многих клинических преимуществ здорового образа жизни. В руководстве Европейской ассоциации урологии (EAU) указывается, что изменение образа жизни и модификация факторов риска должны сопровождать любые другие подходы к лечению ЭД (К. Hatzimouratidis et al., 2010).

Меры профилактики и уменьшения ЭД, эффективность которых доказана, включают повышение физической активности, снижение веса (на 5-10% или достижение ИМТ  $\leq$ 30 кг/ $\mathrm{M}^2$ ) и прекращение курения (табл.). При наличии сопутствующих заболеваний, таких как СД и АГ, их адекватный контроль может вносить существенный вклад в предотвращение развития или усугубления ЭД. В целом пропаганда здорового образа жизни для первичной профилактики у пациентов всех возрастных категорий является ключевой стратегией снижения распространенности неинфекционных заболеваний, включая сексуальную дисфункцию.

Список литературы находится в редакции.

Maiorino M.I., Bellastella G., Esposito K. Lifestyle modifications and erectile dysfunction: what can be expected?

Asian Journal of Andrology 2015; 17: 5-10.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко** 



# EAU-2017: главное событие года европейской урологии

24-28 марта в г. Лондоне в 32-й раз состоялся ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов. С каждым годом расширяется не только программа конференции, но и география участников и тематика научных сессий. Традиционно программа конгресса включала множество инновационных форматов, среди которых были вебинары, онлайн-сессии, прямые включения из операционной, проблемные дискуссии оппонентов и т.д. Богатым оказался и «урожай» новостей конгресса: были развенчаны несколько популярных мифов, подтверждены гипотезы прошлых лет, продемонстрированы инновационные хирургические методики и аппараты. Атмосфера торжественности события была подчеркнута неповторимым чисто британским колоритом — организаторы постарались максимально погрузить гостей симпозиума в атмосферу Лондона. По завершении конгресса стало очевидным, что это мероприятие запомнится участникам надолго.

Мы постараемся рассмотреть знаковые новости конгресса, озвучить содержание наиболее ярких и резонансных докладов и публикаций конференции.

### Семейный анамнез — основной фактор риска развития рака предстательной железы (РПЖ)

Именно роли наследственных факторов в развитии такого распространенного и угрожающего заболевания, как РПЖ, был посвящен доклад профессора С. Патрика (С. Patrick) из Института урологии им. Дж. Бушана Брэйди (Балтимор, США).

- Выявление мутаций и принципов наследования онкологических заболеваний сегодня имеет огромное значение. Наличие мутаций в соответствующих генах позволяет идентифицировать лиц, подверженных высокому риску развития заболевания (например, BRCA1/2 при раке молочной железы), и разрабатывать целевые терапевтические программы, направленные на предупреждение возникновения и прогрессирования новообразований. По этой причине последние три десятилетия данное направление находится в приоритете среди исследований Института им. Брэйди. Сегодня на основе исследований с участием близнецов мы знаем, что РПЖ является в большей степени наследственным заболеванием, нежели другие распространенные виды рака, включая рак яичников, почек, молочной железы и толстой кишки. Несмотря на открытие механизмов наследования РПЖ, многие вопросы генетики этого заболевания все еще остаются без ответа.

История моего интереса к данной проблеме началась в далеком 1987 году, когда 49-летний мужчина спросил меня, является ли РПЖ наследственным. Когда я спросил его, почему он хочет знать это, он ответил, что его отец, трое братьев его отца и его дед умерли от этой болезни. В то время было общеизвестно, что женщины с матерью или сестрой, у которых был рак молочной железы, имели в два раза более высокий риск его развития. Так почему же я не смог ответить утвердительно на вопрос этого мужчины? Потому что тогда вся доступная литература, посвященная проблеме РПЖ, была крайне немногочисленной. Была опубликована информация из родословного реестра мормонов штата Юты, но все равно было неясно: могут эти данные быть экстраполированы на общую популяцию или же они представляют собой редкую мутацию относительно изолированной конфессионной общины. Чтобы определить, «работает» ли закон наследования РПЖ среди мужчин других популяций, мы провели исследование случай-контроль 742 мужчин, которые подверглись радикальной простатэктомии. Наши результаты показали, что у мужчин, родственники первой линии которых имели РПЖ, риск развития данной опухоли был в 2,2 раза выше, чем у лиц, не имевших подобного семейного анамнеза. Вскоре наши данные были подтверждены четырьмя другими исследованиями, которые сообщали о сходных результатах. Следующим этапом исследований стало определение

того, являлась ли указанная закономерность генетически детерминированной или стала следствием условий окружающей среды. Используя ту же популяцию, мы провели сегрегационный анализ, позволивший выявить модель аутосомно-доминантного наследования РПЖ. Это исследование впервые продемонстрировало, что РПЖ наследуется в соответствии с законами Менделя и может подлежать генному картированию. И наконец, на основе тщательного и продолжительного сегрегационного анализа мы разработали определение наследственного РПЖ. возникающего в ситуации, когда три или более родственников первой степени (отец, сын или брат), или родственники из всех трех последовательных поколений (дедушка, отец, сын), или два родственника первой степени при условии, что оба моложе 55 лет на момент РПЖ, могут считаться наследственными. Вооружившись этой информацией, мы пустились на поиски мутаций, способствующих развитию РПЖ. Наши поиски продолжались более 20 лет, однако и сегодня белых пятен остается немало. В сотрудничестве со следователями из Мичиганского университета нам удалось определить связь между развитием РПЖ и мутацией в хромосоме 17q21. Нами была идентифицирована одна конкретная миссенс-мутация в гомеобоксном гене, названном НОХВ13. Нас особенно интересовал этот ген, поскольку он уже был известен как простат-специфический по своей структуре (у мышей он играет критическую роль в развитии и поддержании нормальной функции предстательной железы). Дальнейшие исследования с участием многих тысяч мужчин однозначно установили НОХ В13 как первый проверенный ген восприимчивости к раку предстательной железы. Клинически эта мутация особенно важна для мужчин со шведской или финской родословной. Двадцать лет назад наши европейские коллеги отметили, что ген BRCA2 коррелирует с РПЖ в исландских семьях. Однако только два года назад мы достоверно убедились в том, что BRCA2 коррелирует с риском резистентного к кастрации РПЖ (РК РПЖ). Результаты исследовательской группы Step up to Cancer, которая провела первое глубокое генетическое исследование мужчин с РК РПЖ, продемонстрировали, что у 6% мужчин с РК РПЖ наблюдались мутации зародышевой линии BRCA2. В сочетании с другими генами, участвующими в репарации ДНК, например АТМ, общий риск развития РК РПЖ возрастал еще на 12%. Наше исследование позволило обнаружить, что у мужчин, умерших от РПЖ до 65 лет, в 10-12% случаев имелись мутации в BRCA2/BRCA1 и ATM. Сегодня выдвинута теория, что агрессивный РПЖ, возникающий у мужчин без семейного анамнеза данного онкозаболевания, провоцируется репарационными мутациями ДНК. К сожалению, нами не накоплен достаточный опыт исследования пациентов этой группы, поскольку все наши предыдущие поиски были в большей степени направлены на больных, имевших родственников (преимущественно – живых на момент исследования) с РПЖ.



Как же использовать имеющиеся в наличии данные на практике? Семейный анамнез является основным фактором риска развития РПЖ. Анамнез заболевания должен включать в себя возраст при диагностике РПЖ у родственников обеих родительских линий, а также полный список других видов рака. Факторы, указывающие на генетически детерминированный РПЖ, включают следующее: 1) множественное поражение (родственники первой линии из трех поколений имели РПЖ); 2) РПЖ у родственников с ранним началом (возраст до 55 лет); 3) в семье имелись онкозаболевания, коррелирующие с геном BRCA1/2 (рак молочной железы) или другие виды наследственного рака (яичников, поджелудочной железы). Кто должен быть направлен к генетику для генетического тестирования? Во-первых, мужчины нордического происхождения (они в 5-10 раз чаще являются носителями аллели НОХВ13). По нашему мнению, мужчинам этой этнической группы следует проводить скрининговое исследование на наличие данного гена. Мужчины, которые имеют положительный результат скрининга, должны быть проинформированы о высоком риске развития РПЖ и необходимости более частых профилактических осмотров. Во-вторых, мужчины с семейной историей мутации BRCA1/2. Также существует мнение о необходимости расширения тестирования для тех мужчин, у которых вероятность мутации BRCA1/2 высока: семейная история родственника первой степени с раком молочной железы / яичников / поджелудочной железы или личная история рака молочной железы. Третье: мужчины с РКПЖ. Они могут воспользоваться генетическим тестированием, используя панель генов репарации ДНК.

## Активизация пациентов является ключом к скорейшей реабилитации пациентов, перенесших цистэктомию

Профессор Джеймс Катто (James Catto) из Шеффилда (Великобритания) представил доклад, посвященный роли мотивационной работы с пациентом на примере больных, перенесших цистэктомию.

- Расширенное восстановление после операции (РВПО) (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) это прагматичный подход к уходу за пациентами, который можно обобщить тремя основными принципами:
  - 1. Делать как можно больше вне больницы.
  - 2. Делать как можно меньше за пациента.
  - 3. Активизировать пациента.

Пациенты, перенесшие цистэктомию, это обычно пожилые, малоподвижные и курящие люди. Поощряя «предварительную абилитацию», мы готовим пациентов к операции и скорейшему восстановлению, например, заставляя их ходить в течение одного-двух часов каждый день. После операции пациенты по нашей инициативе также активизируются относительно быстро. Чтобы уменьшить дискомфорт, следует свести к минимуму использование назогастральных трубок и бесцельных дренажей. Даже надевая привычную одежду через несколько дней после операции, эти пациенты уже чувствуют себя более уверенными и готовыми двигаться дальше. Наши данные показывают, что РВПО может вносить кардинальные изменения в реабилитацию пациентов, не влияя негативно на исход заболевания.

Иногда, производя сложные манипуляции с пациентами, мы им больше вредим, нежели помогаем.



Тематичний номер • Березень 2017 р.



# ІНФОРМАЦІЯ

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

#### Редакційна колегія

- **К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- **І.В. Багдасарова**, д. мед. н., професор, завідувач відділення дитячої нефрології ЛУ «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 ДУ «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 НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- **М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН 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  $\mathbb{N} 2$  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 НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

ЗАСНОВНИК – ІВАНЧЕНКО ІГОР ДМИТРОВИЧ ВИДАВНИЦТВО ТОВ «ТЕМАТИЧНИЙ ПРОЕКТ «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко Свідоцтво КВ № 21156-10956Р від 16.12.2014 р. Передплатний індекс: 86683 ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова Редакція має право публікувати матеріали не поділяючи точки зору авторів. ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Олександра Мєркулова За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР Олексій Терещенко інших відомостей відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР Катерина Подлозовік несе рекламодавець МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР Ілона Дюдина Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР Анна Аксьонова Рукописи не повертаються і не рецензуються. ДИЗАЙНЕРИ Максим Маліков Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер Юлія Ромась «Урологія, нефрологія, андрологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів. Ірина Лесько Наталя Дехтярь Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ Юлія Башкірова Контактні телефони: 521-86-98, 521-86-97 Інна Головко Відділ маркетингу.. .521-86-91, 521-86-86 Зоя Маймескул Відділ передплати та розповсюдження... Мирослава Табачук Газету віддруковано у ДП «Преса України», НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА Івалін Крайчев м. Київ, пр-т. Перемоги, 50. Підписано до друку 21.04.2017 р. ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Бадеха Наклад 12 000 прим. Замовлення №





# Media.med

# Шановні колеги!

Запрошуємо вас на науково-практичну конференцію з міжнародною участю

«Жіноче здоров`я XXI століття. Стратегія та тактика рішень міждисциплінарних проблем естетичної гінекології»

# 25-26 травня 2017 року

# Місце проведення:

Конференц-зала фізико-хімічного корпусу НМУ ім. О. О. Богомольця, м. Київ, просп. Перемоги, 34

# Організатор:

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України. Куратори: **Василь Олексійович Бенюк**, завідувач кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

**Михайло Васильович Макаренко**, завідувач кафедри акушерства і гінекології інституту післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, доктор медичних наук, заслужений лікар України

# Програма заходу:

- 1. Відновлення жіночої сексуальності, інтимна пластика (відновлення краси, молодості зовнішніх жіночих СО, конфігурація вагіни) важливо для жінок літнього віку і молодих після пологів
- 2. Генітальний пролапс і інконтиненція
- 3. Сексуальність жінки в різні вікові періоди
- 4. Варикозна хвороба в акушерстві і гінекології
- 5. Пластика молочної залози
- 6. Проблема ендометріозу
- 7. Внутрішньоматкова патологія

До участі у роботі конференції запрошуються: гінекологи, акушери, імунологи, терапевти, мікробіологи, лікарі лабораторної діагностики, керівники структурних підрозділів та закладів охорони здоров'я з регіонів, науковці з провідних науково-дослідних установ МОЗ України та НАМН.

Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, наукових семінарів і пленумів на 2017 рік. Докладніше про програму роботи, місце проведення та реєстрацію відвідувачів — на офіційному сайті співорганізатора заходу ТОВ «МЕДІАМЕД»

ВІДВІДУВАННЯ БЕЗКОШТОВНЕ

+38 (044) 374-50-65 info@mediamed.com.ua

mediamed.com.ua

# К вопросу о месте препарата Бисептол® в лечении инфекций мочевых путей

Не так давно состоялась конференция Европейской ассоциации урологов, на которой были озвучены обновленные рекомендации по лечению распространенных инфекций мочевых путей. Профессор Флориан Вагенленер (Гиссен, Германия) на Киевской урологической конференции 1 февраля реферативно доложил об основных тенденциях в ведении пациентов с различными формами циститов. Приводим указанные тенденции.

Острый неосложненный цистит. Антибактериальные препараты (АБП) первого выбора: фосфомицин, нитрофурантоин, пивмециллинам. Альтернативные АБП: ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, цефалоспорины, ко-тримоксазол (Бисептол®) при известной чувствительности локальных уропатогенов. При этом сроки лечения варьируют от 1 (для фосфомицина) до 5 (для триметоприма

и нитрофурантоина) дней, оптимальная продолжительность приема АБП составляет 3 дня (Bonkat et al., 2017).

Неосложненный пиелонефрит легкой и средней степени тяжести. Рекомендованы АБП класса фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин). Альтернативные АБП: цефподоксим, цефтибутен, ко-тримоксазол или ко-амоксиклав при известной чувствительности

локальных уропатогенов. Продолжительность лечения составляет 7-14 дней, более короткий курс (5 дней) допустим лишь при лечении левофлоксацином в дозе 750 мг/сут.

Таким образом, Бисептол® остается важнейшим препаратом в лечении инфекций мочевой системы. Профессор С.П. Пасечников и профессор Н.В. Митченко отметили в своей статье (Здоровье Украины. Урология. Нефрология. Андрология. № 1, 2017 г.) хорошую изученность данного препарата, что лишний раз подтверждается количеством клинических исследований, проведенных с участием Бисептола. Однако около 10-15 лет назад появились сообщения о росте уровней резистентности микроорганизмов к ко-тримоксазолу, что привело к некоторым ограничениям в его использовании. Но подобные ограничения коснулись большого перечня АБП, что было связано с общим резонансом в отношении обеспокоенности экспертов ВОЗ возрастающими уровнями антибиотикорезистентности ко всем классам антибиотиков. Бисептол® же не только не исчез с фармацевтического рынка Европы, но и сохранил свое место в европейских рекомендациях по ведению бактериальных инфекций различных органов и систем организма. Тем не менее рационализация назначения Бисептола привела к тому, что в последние годы отмечается повышение уровней чувствительности к ко-тримоксазолу. Это особенно важно помнить в разрезе возрастающего количества сообщений об аллергических реакциях на АБП пенициллинового и цефалоспоринового рядов. Ни для кого не секрет также, что излюбленным классом АБП среди урологов является фторхинолоновая группа. Тем не менее в последние годы участились сообщения о высоких уровнях устойчивости уропатогенов к офлоксацину и ципрофлоксацину по всей Европе. Особую сложность представляют пациенты с рецидивирующими урогенитальными инфекциями, ведь на прием к врачу они зачастую приходят со списком АБП, принимаемых ими за последние несколько месяцев. Именно в такой ситуации идеальным решением может стать назначение Бисептола. Как АБП Бисептол® не нуждается в отдельном представлении.

Препарат выпускается Пабяницким фармацевтическим заводом (Польша). Залогом безупречной репутации препарата стала на только его эффективность в отношении широкого круга инфекций, но и высокий уровень безопасности, которая подтверждена в ряде клинических исследований. Наиболее ярким критерием хорошего профиля безопасности является разрешение к применению препарата в детской практике (Бисептол® в таблетках рекомендован начиная с 6-летнего возраста, в форме суспензии применяется с 2-месячного возраста).

Подготовила Александра Меркулова



Ко-тримоксазол активний in vitro проти¹:

ОТИТ

Фарингіт, ангіна



• E. coli (у тому числі ентеропатогенних штамів)

пневмоцистна пневмонія

Діарея, шигельози, холера, ін.

- Індолопозитивних штамів Proteus spp. (у тому числі P. vulgaris)
- Morganella morganii
- Klebsiella spp.
- Proteus mirabilis

- Enterobacter sp.
- Hemophilus influenzae
- Str. pneumoniae
- Shigella flexneri
- Shigella sonnei
- Neisseria gonorrhoeae
- Pneumocystis carinii

# СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ<sup>1</sup>

# Дорослі та діти віком від 12 років

Початкова доза:

2 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу При тяжких інфекціях:

до 3 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу Підтримуюча терапія більше 14 днів: по 1 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу

# Діти 6 — 12 років

1 таб. Бісептолу<sup>®</sup> 480 мг 2 рази на добу

Тривалість курсу лікування при гострих інфекціях: щонайменше 5 діб або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БІСЕПТОЛ<sup>®</sup>.

Склад. Діючі речовини: сульфаметоксазол, триметоприм (со-trimoxazole); 1 таб. 120 мг містить сульфаметоксазолу 100 мг, триметоприму 20 мг. 1 таб. 480 мг містить сульфаметоксазолу 400 мг, триметоприму 80 мг. 4 таб. 480 мг містить сульфаметоксазолу 400 мг, триметоприму 80 мг. 4 таб. 480 мг містить сульфаметоксазолу 400 мг, триметоприму 80 мг. 4 таб. 480 мг. торин-тим ориги, оригиоск азд, тиськами трупи А, частота ерадикації не цілким достатня, ониги віди перекцик, спри-чинених В-гемолітичними стрептокомами групи А, частота ерадикації не цілким достатня, синусит, середній отит, го-стрий і хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит, м'який шанкр, черевний тиф і паратиф, шительози, діарем мандрівника; гострий і хронічний остеомієліт, бруцельоз, нокардіоз, актиномікоз, токсоплазмоз, південноамериканський бластомікоз. **Протипоказання.** Підвіщена чутливість до тріметоприму, сульфаметоксазалоз, інших компонентів пре-парату. Гострий гепатит, порушення функції печінки, тяжка печінкова недостатність. Захворювання крові. Тяжка нирко-ва недостатність, яка характеризується кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв. Препарат протипоказаний пацієнтам, як Дорослі та дітк віком від 12 років, звичайна початкова доза становить 2 таб. Бісептолу<sup>®</sup> 480 мг або 8 таб. Бісептолу<sup>®</sup> 120 мг 2 рази на добу (вранці та ввечерії після їди, запивати великою кількістю рідини. При тяжких інфекціях можна призначать вищі добові дози — до 3 таб. Бісептолу® 480 мг або 12 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. Для підтримуючої терапії тривалістю більше 14 днів рекомендується приймати по 1 таб. Бісептолу® 480 мг або 4 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. Діти 6-12 років. Рекомендована добова доза для дітей становить 6 мг триметоприму та 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла (розподілити на два прийоми). Рекомендована добова доза для дітей віком від 6 до 12 років становит 1 таб. Бісептолу $^{6}$  480 мг або 4 таб. Бісептолу $^{6}$  120 мг 2 рази на добу. Тривалість курсу лікування при гострих інфекціях за винятком гонореї, має становити щонайменше 5 діб або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання. Триденний курс лікування може бути достатнім для жінок з неускладненим гострим циститом. Однак дітям при цьому захворюванні рекомендується застосовувати препарат протягом 5-7 днів. При неускладненій гонореї можливий одноденний курс лікування— по 5 таб. Бісептолу<sup>®</sup> 480 мг 2 рази на добу або дводенний курс лікування— по 4 таб. Бісептолу<sup>®</sup> 480 мг 2 рази на добу. Препарат застосовують для лікування дітей віком від 6 років. Дітям віком до 6 років рекомендується при значати інші лікарські форми препарату (суспензія). Бісептол<sup>®</sup> не можна застосовувати в період вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Найчастіші небажані реакції під час лікування Бісептолом<sup>®</sup> — з боку травного тракту Інудота, Блювання, відсутність апетитуї та шкірні реакції (висип, кропив'янка). **Категорія відпуску**. За рецептом. **Виробник.** Паб'яніцький фармацевтичний завод Польфа А.Т., вул. Марш. Дж. Пілсудського, 5, 95-200, Паб'яніце, Польща. Р.П. UA/3027/01/01 UA/3027/01/02 від 15.08.2016. Повна інформація та повний перелік можливих побічних реакцій знаходиться вінструкції для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бісептолі

Інформація призначена для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я, для розповсюдження на спе-ціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.





# 3MICT

СТОРІНКА ГОЛОВНОГО СПЕЦІАЛІСТА
Неспецифічний цистит
С.П. Пасєчніков, Н.В. Мітченко
МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ
Мультидисциплинарный поход к урологическому больному Ф. Вагенленер, С. Коваль, О.С. Чабан
Асимптоматическая бактериурия – ключ к врожденному иммунному ответу и иммуномодуляции при инфекции мочевых путей?  Б. Вюльт
Условная или облигатная патогенность: дискутабельные аспекты клинического значения генитальных микоплазм М.Р. Анфилова
урологія
Щодо використання інстиляцій сечового міхура в лікуванні хронічного циститу Огляд сучасної літератури
К вопросу о месте препарата Бисептол® в лечении инфекций мочевых путей
EAU-2017: главное событие года европейской урологии
По материалам конференции Европейской ассоциации урологов 6, 13
Дифференциальный диагноз спорадической и ассоциированной с туберозно-склерозным комплексом ангиомиолипомой P.A. Рабеноу, Х.В. Чарльз
Оптимальное лечение ангиомиолипомы, ассоциированной
с туберозно-склерозным комплексом Д. Бисслер, Д. Кингсвуд16-17
Лікування функціональних порушень з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії простати
Огляд сучасної літератури       18-19         Уродайджест       25
Оценка эффективности лечения хронических
воспалительных заболеваний мужских половых органов трихомонадно-бактериальной этиологии препаратом Орципол
С.П. Пасечников, С.В. Нашеда28-29
Интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря: новые подходы к терапии А. Джеролд, Л. Вормут, Л. Карлсон
Хронічний калькульозний простатит: етіологія, патогенез, діагностика та сучасні
методи лікування
В.В. Спиридоненко
Урология: происхождение и история40-41 Использование простатспецифического антигена
в диагностике рака предстательной железы – дискутабельный вопрос?
О.Д. Шимкив
НЕФРОЛОГІЯ
Вибір тактики лікування дітей раннього віку з пієлонефритом та міхурово-сечовідним рефлюксом, асоційованим із порушенням фібрилогенезу
H.C. Лук'яненко, Н.А. Петріца, К.А. Кенс та ін
Морфогенетические белки FGF23 и Klotho, гиперфосфатемия и карбамилирование белков – нетрадиционнные факторы риска кардиоваскулярных событий у больных хронической болезнью почек
И.И. Топчий
АНДРОЛОГІЯ, СЕКСОЛОГІЯ
Модификация образа жизни при эректильной дисфункции: каких результатов можно ожидать?
М.И. Майрино, Д. Белластелла, К. Эспозито
Современный украинец и секс И.И. Горпинченко, С.Н. Мельников, М.Г. Романюк и др30-31

Передилата з будь—якого місяця! У кожному відділенні «Укриошти»! За передплатними індексами:

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ »

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»

86683

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

наш сайт:

www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» 3 2003 року



# Мультидисциплинарный подход к урологическому больному

Активное внедрение в украинскую практику принципов доказательной медицины ставит некоторых врачей в тупик. Все дело в том, что адаптированные клинические протоколы, а значит, и мировой научный опыт рекомендуют использовать меньшее количество препаратов и медицинских манипуляций, чем было принято в отечественной медицине последние 20-30 лет. Иногда погоня за «европеизацией» заставляет некоторых врачей отказываться от привычных препаратов, например, растительного происхождения. Однако ведущие европейские специалисты утверждают – место фитопрепаратов в урологической практике сегодня прочное, как никогда. Вопрос лишь в качестве препаратов, дозе и наличии доказательной базы.

Сегодня общемировым трендом и золотым стандартом современной терапии растительными препаратами стал фитониринг. Появившись относительно недавно в лексиконе врачей и провизоров, фитониринг перевернул современное представление о фитомедицине. Дело в том, что в соответствии с концепцией фитониринга состав растительных компонентов в каждой капле раствора или в каждой таблетке – стабильная величина. Иными словами, применение суперсовременных технологий в производстве фитопрепаратов нового поколения позволяет лечить пациента растительными препаратами, дозированными с точностью химических. Именно 100% прогнозируемый эффект от такого лечения позволил включить в современные схемы терапии фитониринговые препараты и оценить их эффективность в рандомизированных клинических исследованиях. В свою очередь, доказанная эффективность в ходе таких масштабных исследований позволила фитониринговым препаратам попасть на страницы европейских и украинских клинических протоколов.

Новой странице в фитотерапии урологических заболеваний — включению фитониринговых препаратов в базисные схемы лечения — была посвящена конференция, состоявшаяся 11 февраля в г. Киеве. В рамках конференции поднимались также вопросы антибиотикотерапии в урологии, рассматривались психолого-психиатрические аспекты лечения пациентов с мочевыми путями. В конференции приняли участие ведущие европейские и украинские урологи, нефрологи, андрологии, гостями конференции стали практикующие врачи из всех регионов страны. Открывал конференцию докладом «Урогенитальные инфекции: проблемы и стратегии» доктор медицины, профессор клиники урологии, педиатрической урологии и андрологии Гиссенского университета им. Юстуса Либиха (Германия) Флориан Мартин Эрих Вагенленер.



— Инфекции мочевых путей (ИМП) подразделяются на симптоматические ИМП (имеются клинические симптомы и определяются патогенные микроорганизмы) и бессимптомную бактериурию (определяются бактерии с лейкоцитами / без них при отсутствии симптомов ИМП). Клиническая классификация ИМП приведена на рисунке 1.

Спектр возбудителей ИМП является достаточно вариабельным, зависящим не только от уровня воспаления, но и от региона проживания, наличия факторов риска и истории перенесенных ИМП. Бактериальный спектр ИМП в Европе приведен на рисунках 2 и 3. Особую проблему на сегодняшний день представляют собой резистентные микроорганизмы. Последние подразделяются на мультирезистентные (невосприимчивы по меньшей мере к одному агенту в трех или более категориях антибактериальных препаратов – АБП), суперустойчивые (невосприимчивы по крайней мере к одному агенту во всех, за исключением двух или менее категорий АБП) и панрезистентные (устойчивы ко всем АБП). Особую настороженность урологов вызывает рост уровней резистентности грамотрицательных уропатогенов к основным классам АБП, прежде всего фторхинолонам и цефалоспоринам. Так, уровни резистентности уропатогенов к АБП, по данным реестра GPIU, в Европе составляют: к ципрофлоксацину -45-55%, цефуроксиму -45-60%, гентамицину -40-45%, ко-тримоксазолу -50-55%, имипенему – 8-12%. По данным этого же реестра, наиболее распространенные инфекции мочевых путей (цистит, пиелонефрит и т.д.) вызваны нерезистентными штаммами менее чем в 30% случаев. Разумеется, сложная ситуация с резистентностью к основным классам АБП предопределяет сложности эмпирической антибиотикотерапии даже при простейших инфекциях мочевых путей. Рассмотрим последние рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU-2017) по ведению пациентов с наиболее распространенными ИМП.

Острый неосложненный цистит. Антибиотики первого выбора: фосфомицин, нитрофурантоин, пивмециллинам. Альтернативные АБП: ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, цефалоспорины. При известной чувствительности локальных уропатогенов к котримоксазолу возможно применение триметоприма или его комбинации с сульфаметоксазолом. При этом сроки лечения варьируют от 1 (для фосфомицина) до 5 (для триметоприма и нитрофурантоина) дней, при этом оптимальная продолжительность приема АБП составляет 3 дня (Bonkat et al., 2017).

Неосложненный пиелонефрит легкой и средней степени тяжести. Рекомендованы АБП класса фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин). Альтернативные АБП: цефподоксим, цефтибутен. При известной чувствительности локальных уропатогенов возможно применение ко-тримоксазола или ко-амоксиклава. Продолжительность лечения составляет 7-14 дней, более короткий курс (5 дней) допустим лишь при лечении левофлоксацином в дозе 750 мг/сут. Неосложненный пиелонефрит тяжелой формы требует, как правило, парентерального введения АБП, хотя при наступлении клинического улучшения возможен перевод пациента на пероральный прием того же АБП. Препаратами выбора также остаются фторхинолоны, альтернативными АБП – цефалоспорины. В тяжелых случаях оправдано применение карбапенемов (имипенем, эртапенем, меропенем, дорипенем) и защищенных цефалоспоринов (например, цефтолозан/ тазобактам, цефтазидим/авибактам, пиперациллин/

Рекомендуемая эмпирическая антибиотикотерапия при осложненных ИМП. АБП выбора: фторхинолоны, цефалоспорины III и IV поколений, аминогликозиды. В случаях повторной терапии (после предшествующей неудачной антибиотикотерапии) пациенту могут быть показаны фторхинолоны (если изначально использовались АБП другого класса), защищенные цефалоспорины, карбапенемы. Не рекомендованы в такой ситуации аминопенициллины, ко-тримоксазол, фосфомицин.

Сложным клиническим вопросом является определение необходимости использования АБП при бессимптомной бактериурии. L.E. Nicolle (2005) предлагает использовать следующие критерии.

Антибиотикотерапия не назначается:

- небеременным женщинам;
- пациентам с сопутствующим сахарным диабетом;
- пациентам домов престарелых;
- пациентам с повреждениями спинного мозга;
- пациентам с ИМП, при которых используются катетеры.

Антибиотикотерапия назначается:

- беременным женщинам;
- перед урологическими процедурами.

Разумеется, назначение АБП беременным женщинам с бактериурией – вопрос спорный. В любом случае, ожидаемая польза должна превалировать над потенциальным вредом. Еще одним дискутабельным вопросом в антибиотикотерапии ИМП является назначение АБП для профилактики. Согласно рекомендациям EAU (2015) АБП-профилактика не назначается при проведении цистоскопии, цистометрии, диагностической уретрореноскопии. Дифференциальный подход к антибиотикопрофилактике необходим при проведении экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии, а также при трансректальной резекции мочевого пузыря. АБП-профилактика показана пациентам с необходимостью проведения чрескожной нефролитотрипсии, трансуретральной резекции предстательной железы. В последнем случае антибиотиками выбора для АБП-профилактики являются цефалоспорины II-III поколения, ко-тримоксазол, защищенные аминопени-

Антибиотикотерапии принадлежит ведущая роль в лечении ИМП. Однако существует необходимость использования патогенетической и симптоматической терапии. В случае неосложненных инфекций мочевых путей с этой



Рис. 1. Клиническая классификация ИМП (ESIU, 2016)

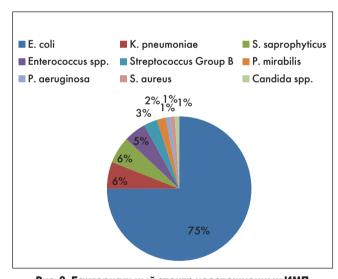


Рис. 2. Бактериальный спектр неосложненных ИМП (Flores-Mireles, 2015)

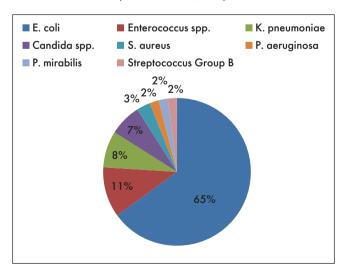


Рис. 3. Бактериальный спектр осложненных ИМП (Flores-Mireles, 2015)

ролью с успехом справляются фитониринговые препараты. Золотым стандартом фитотерапии в урологии является препарат Канефрон® Н от немецкой компании «Бионорика». Это лекарственный препарат с оптимальным комплексным действием для лечения и профилактики хронических рецидивирующих ИМП (цистит, пиелонефриты) и мочекаменной болезни. Канефрон® Н также эффективно применяется для реабилитации пациентов,

Продолжение на стр. 12.





німецька якість фітопрепарату



значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів<sup>1-3</sup>



потенціювання протизапальної терапії 4



# 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 золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю.

**Умови відпуску.** Без рецепту. Р.П. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

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

Виробник: 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

# Мультидисциплинарный подход к урологическому больному

Продолжение. Начало на стр. 10.

перенесших оперативное вмешательство на мочевыводящих путях. В состав препарата входит специальный экстракт золототысячника, любистка и розмарина, который обеспечивает противовоспалительный, спазмолитический, антиадгезивный, противомикробный и мочегонный эффекты. В ряде случаев, когда необходимость антибиотикотерапии спорна (бактериурия, профилактика и т.д.), назначение Канефрона Н – наиболее взвешенное решение, позволяющее избежать селекции антибиотикорезистентности и дисбиоза слизистых мочевых путей. На базе экспериментальной модели Гесснер и соавт. (2016) продемонстрировали дисбактериоз кишечника, обусловленный приемом антибиотиков. Его рабочая группа изучала интестинальный микробиом мышей, получавших однократную дозу фосфомицина, семидневный курс нитрофурантоина или две разные дозировки Канефрона Н. В то время как лечению на основе фосфомицина или нитрофурантоина сопутствовали значительные смещения микробиома, фитотерапия существенно не повлияла на бактериальную флору кишечника. Авторы исследования сделали вывод, что в неосложненных ситуациях Канефрон® Н может быть показан не только в качестве дополнительной терапии, но и в качестве альтернативы

Таким образом, доказательная база, накопленная по препарату Канефрон<sup>®</sup> H, позволяет рекомендовать его в качестве как вспомогательной, так и основной терапии при неосложненных ИМП у детей и взрослых.

В конце доклада профессор Флориан Вагенленер призвал всех практикующих урологов принять участие в инициативе GPIU-2017, целью которой является сбор информации о локальных уровнях антибиотикорезистентности различных уропатогенов. Для участия в программе достаточно посетить сайт http://gpiu.esiu.org и поделиться с участниками своими данными.

После доклада профессор Флориан Вагенленер ответил на вопросы, интересовавшие аудиторию. Более десятка вопросов вылились в отдельную дискуссию, приведем некоторые из них.

# **Есть** ли необходимость назначения Канефрона Н у беременных с бактериурией?

— Опыт нашей клиники показывает, что беременные женщины с бессимптомной бактериурией требуют выжидательной тактики. Несмотря на рекомендации, АБП при отсутствии симптомов назначать нужно только в крайнем случае (длительная и массивная бактериурия с лейкоцитозом, высокий риск развития осложнений). Канефрон® Н в данном разрезе — более безопасная альтернатива антибиотикотерапии.

# Целесообразно ли проведение инстилляций с антисептиками, антибиотиками при ИМП?

— Рекомендации не содержат никакой информации о целесообразности использования топической терапии в тех ситуациях, когда показана системная антибиотикотерапия. В качестве добавочной терапии при условии назначения рациональной системной антибиотикотерапии использование топических АБП и антисептиков не оправдано.

# **Есть ли необходимость обрабатывать катетеры и моче**приемники антисептиками, например растворами фурацилина, хлоргексидина и т.д.?

 Современные катетеры и мочеприемники представляют собой закрытую стерильную систему. Вмешиваться в нее я считаю нецелесообразным.

Доклад на тему «Современные вызовы к фито- как к терапии» представил на примере Канефрона Н менеджер по клиническим исследованиям компании «Бионорика» Сергей Коваль.

— Фитотерапия как современный способ применения целебных свойств лекарственных растений на сегодняшний день имеет прочную научную основу и, с точки зрения экспертов ВОЗ, должна применяться при более чем 60% заболеваний. Однако в современной фитотерапии существуют до сих пор неразрешенные проблемы, связанные не только с аспектом экологической чистоты лекарственного сырья, но и с условиями производства фитопрепарата. До эпохи фитониринга возможности фитопрепаратов в плане целенаправленного воздействия на патологический процесс были крайне ограничены. При этом невозможно себе представить ситуацию, когда синтетический лекарственный препарат содержал бы примерное количество активного вещества.

Но в отношении фитопрепаратов подобная ситуация обычное явление, наблюдаемое каждый раз, когда используется нестандартизированное сырье. Фитониринг как раз представляет собой концепцию получения фитопрепаратов, стандартизованных по содержанию ключевых биологически активных веществ (БАВ) лекарственных растений. Суть фитониринга заключается в том, что цикл производства полностью замкнутый: от этапа получения собственного стандартизированного растительного сырья (гомогенного по содержанию активных веществ) до создания стандартизированных экстрактов и готовых лекарственных форм. С целью получения биохимически гомогенного фитосырья в Институте химии растений (г. Инсбрук, Австрия) непрерывно исследуют лекарственные растения на предмет выявления БАВ, обусловливающих лекарственную ценность растения. После этого изучаются сотни образцов дикорастущих растений для определения содержания биологически активных фитосубстанций и их пропорций. Данный «скрининг» позволяет найти «идеальное растение», отличающееся рекордным содержанием искомых БАВ. Агротехники «Бионорики», используя технологии вегетативного размножения, на плантациях воспроизводят точные копии данного растения, в результате чего и получается биохимически однородное сырье.



Использование инновационных и запатентованных методов получения экстрактов позволяет получать готовые специальные экстракты, отличающиеся высоким содержанием БАВ с постоянным соблюдением их пропорций и концентрации, независимо от партии и времени сбора урожая. Полученные препараты в итоге обладают фармакологическими свойствами

и клинической эффективностью, сопоставимой с таковой у синтетических лекарственных средств, но в отличие от последних имеют значительно лучший профиль безопасности.

Фитониринг подразумевает не только строгую идентичность качественных характеристик исходного сырья и стандартизированный процесс изготовления препаратов с поддержанием неизменности их состава, но и всестороннее изучение клинической эффективности готовых препаратов. Научный подход компании к разработке и исследованиям фитониринговых препаратов базируется на соблюдении тех же международных стандартов, что и при создании оригинальных синтетических лекарственных средств. На эти цели компания «Бионорика» ежегодно инвестирует до 30% оборотных средств. Ввиду уникальности сырья и беспрецедентности качества готовых препаратов у фитониринговых препаратов «Бионорики» в принципе не может быть генериков, так же, как не может быть генериков у брендовых шампанских вин. В том случае, если растительный препарат другого производителя создан на основе тех же ботанических видов, правильнее определять его как симиляр. Принципиальное отличие симиляра от генерика заключается в том, что он не гарантирует идентичность потребительских качеств, а является только «подобным продуктом». Примером симиляров являются многочисленные сорта чая, довольно различные по потребительским свойствам, несмотря на то что созданы на основе одного растения чайного куста. По этой причине данные, полученные при исследовании с препаратом Канефрон® Н, нельзя автоматически экстраполировать на все растительные лекарственные средства и БАД, имеющие в составе розмарин, любисток и золототысячник. Это утверждение подтверждено в исследовании И.А. Зупанца и соавт. (2016). Эквивалентные противовоспалительный и спазмолитический эффекты in vitro достигаются в 2 раза меньшими концентрациями Канефрона Н, чем его симиляра отечественного производства.

Хотелось бы подчеркнуть, что на сегодняшний день эффективность Канефрона Н подтверждена при таких нозологиях: острые и хронические ИМП и инфекции почек; мочекаменная болезнь (лечение и метафилактика), хронические обменные поражения почек (в том числе гломерулонефрит, подагра, гиперурикемия).

Завершал научную часть конференции заведующий кафедрой психосоматической медицины и психотерапии НМУ им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Олег Созонтович Чабан докладом «Эмоциональные расстройства в урологической практике».



— Распространенность расстройств тревожно-депрессивного спектра сегодня несколько пугает. Так, среди мужчин она составляет 8-20%, женщин — 20-26%, подростков — 5%, детей — 2%. Примечательно, что среди одиноких людей этот показатель в среднем в 2-4 раза выше. Также стоит отметить, что до 1950 года средний возраст таких пациентов составлял 40-50 лет, се-

годня же -20-30 лет, что не может не настораживать медицинское сообщество вне зависимости от специальности. Среди расстройств тревожно-депрессивного спектра преобладают такие состояния, как тревожное расстройство (14%), бессонница (7%), униполярная депрессия (6,9%), деменция (5,4%), гиперкинетическое расстройство (5,0%), алкогольная зависимость (3,4%) и т.д. Сегодня с первыми проявлениями тревожных расстройств чаще всего приходится сталкиваться врачам практически любых специальностей, в том числе и урологам.

Наиболее распространенными в практике уролога расстройствами психики являются:

- астения;
- эмоциональная неустойчивость;
- гиподепрессия (дистимия);
- депрессивный синдром;
- депрессивное расстройство;
- тревожный синдром;
- тревожное расстройство;
- фобия, обсессии;
- расстройства поведения и питания;
- нарушения мышления.

Согласно данным статистики в рамках урологического приема вероятность встречи с пациентом, имеющим тревожное расстройство/синдром, составляет 35%, депрессию — до 40%. Зачем же врачу-урологу необходимо знать и искать проявления тревожно-депрессивных расстройств у своих пациентов? Существует несколько важнейших причин:

- тревога, достигающая степени патологической, крайне быстро опредмечивается, а врачи причастны к последствиям этого опредмечивания;
- таким образом происходит хронизация основного заболевания (ремиссия недостижима по причине невозможности пациента совладать со своими эмоциями), не происходит восстановления качества жизни;
- к нераспознанной вовремя тревоге в динамике со временем присоединяются другие патологические эмоции (чаще всего фобии, ипохондрия, назойливость).

На нашей кафедре разработаны специальные опросники для выявления тревоги и депрессии у пациентов. Подобные опросники заполняются самим пациентом, простая система подсчета баллов позволяет оценить психическое состояние больного. Не нужно бояться предложить пациенту заполнить подобную анкету, даже если человек, находящийся v вас на приеме, выглядит совершенно «нормальным». Очень часто масками депрессии и тревоги являются соматические симптомы, например длительно существующий болевой синдром. При наличии подозрений на психическое расстройство смело направляйте пациента к психотерапевту. Кроме того, международная статистика показывает, что большая часть психотропных препаратов с успехом назначаются врачами-интернистами. Для рационального назначения рекомендуется использовать европейские и мировые рекомендации (CANMAT, MENAMAT др.) по ведению пациентов с депрессией. К примеру, сегодня препаратами первой линии для лечения депрессии в Европе признаны сертралин, пароксетин, циталопрам, венлафаксин, бупропион и т.д. Тразодон, вортиоксетин большинство рекомендаций относят к препаратам второй линии.

Таким образом, ни в коем случае нельзя недооценивать психические расстройства у соматических пациентов. Иногда длительно существующие симптомы — не признак «плохого» предшествующего лечения, а лишь повод оценить психическое состояние пациента.

Как видим, прошедшая конференция отличалась разнообразием поднятых тем, докладчики и гости мероприятия смогли обсудить не только возможности использования фитониринговых препаратов в урологии, но и вопросы антибиотикорезистентности, психосоматики, стандартизации в фармацевтике. Обширная программа, выдающиеся докладчики и репутация компании «Бионорика» — вот составляющие успеха прошедшего мероприятия. Хочется надеяться, что подобные образовательные проекты станут доброй традицией в практике украинских врачейурологов.

Подготовила Александра Меркулова



# EAU-2017: главное событие года европейской урологии

Продолжение. Начало на стр. 6.

Например, такие мероприятия, как подготовка кишечника, адъювантное обезболивание, сокращение приема жидкости накануне операции, крайне тяжело переносятся больными и зачастую не приносят при этом явной пользы. Я говорю своим пациентам, что наше лечение это своеобразный марафон. Мы хотим, чтобы пациент, отправляющийся в операционную, был упитан и здоров, а не изможден жаждой и диетой. Этот подход, разумеется, не ограничивается Шеффилдом. В Великобритании принцип РВПО реально начали внедрять около 10 лет назад, а мы, вероятно, всего лишь сделали его более систематизированным. Вообще-то, эта идея не нова и для мирового медицинского сообщества. Например, пять лет назад в Германии было проведено рандомизированное исследование, показавшее хорошие результаты активной реабилитации пациентов после цистэктомии. Многие уроки были извлечены нами также из опыта шведских колоректальных хирургов. Помимо пользы для пациентов РВПО имеет также преимущества и для больниц, ведь сокращение затрат на пребывание в стационаре, дренажи, одноразовые принадлежности по уходу и т.д. позволяют существенно сэкономить на лечении каждого отдельного пациента.

### Улучшение ночного дыхания и ограничение соли: путь к управлению никтурией?

Позитивному воздействию нормализации ночного дыхания у пациентов с синдромом обструктивного сонного апноэ (СОСА) на симптомы никтурии был посвящен доклад профессора Саджжад Рахнамаи из Медицинского центра Зюйдерланд в Херлене (Нидерланды).

— Нам удалось выяснить, что 2/3 пациентов с СОСА, использующих ночные маски СРАР для улучшения дыхания, отмечают значительное сокращение эпизодов никтурии. Гипотеза о том, почему это работает, двоякая. Прежде всего, это вызвано тем, что пациенты в маске спят глубже, следовательно, пробуждение из-за незначительного позыва в туалет не происходит. Однако мы заметили, что помимо сокращения количества ночных подъемов у пациентов, использующих маску, сокращается также количество ночной мочи. Следовательно, дело не только в глубине сна и рефлексах, но и в изменениях водно-солевого баланса.

В наше исследование было включено 358 пациентов, использующих маски СРАР. На исходном уровне 176 из этих пациентов (69%) сообщили о никтурии, определяемой как по меньшей мере один эпизод мочеиспускания каждую ночь. После начала СРАР 106 из 176 пациентов сообщили об уменьшении числа эпизодов никтурии. Разумеется, дизайн исследования имеет недостатки, следовательно, его результаты не несут 100% достоверности. Еще одной проблемой является низкий комплайенс пациентов к СРАРтерапии. Зачастую приобретенные маски оказываются на полке через 2-3 месяца после начала использования, несмотря на эффективность лечения. Однако высок и процент пациентов, довольных устройством. В нашей клинике наблюдается целый ряд больных, использующих СРАР-маски на протяжении многих месяцев. Их приверженность к терапии объясняется резким увеличением симптомов после пары ночей без маски. Этот факт заставляет пациентов возить приспособления с собой на курорты и в командировки. Очевидно, что для более подробного изучения корреляционных связей между СОСА и никтурией необходимы более масштабные исследования, что является нашей целью на олижайшие годы.

Близкой теме — влиянию количества потребляемой соли на никтурию — был посвящен доклад профессора Мацуо Томохиро (Matsuo Tomohiro) из Университета Нагасаки (Япония).



- Уменьшение потребления соли всего на 2,7 г в сутки способно существенно снизить эпизоды никтурии. Сделать это заявление нам позволяет исследование, которое мы проводили в Японии с участием 321 пациента с никтурией. В исследование были включены больные с никтурией, принимающие более 7 г (для женщин) или 8 г (для мужчин) соли в сутки (средний показатель -10.7 г). Разумеется, пациенты с нейрогенным мочевым пузырем в исследование не включались. Такие параметры, как объем мочеиспускания, его дневная и ночная частота, регистрировались в начале исследования и спустя 12 недель. Для точной оценки ежедневного потребления соли каждым пациентом мы измеряли концентрации натрия и креатинина в образцах суточной мочи. У 223 пациентов, сокративших среднее суточное потребление соли за 12-недельный период исследования – от 10,7 до 8,0 г, среднее число эпизодов никтурии снизилось с 2,3 до 1,4 (p<0,001). Напротив, у 98 пациентов, увеличивших среднее суточное потребление соли — с 9,6 до 11,0 г, среднее число эпизодов никтурии незначительно, но достоверно увеличилось с 2,3 до 2,7 (р<0,001). Частота мочеиспускания в дневное время, потребление жидкости, объем мочеиспускания, дневной и ночной объем мочи, ночная полиурия и показатели качества жизни по шкале CLSS – все эти параметры значительно улучшились в группе пациентов. снизивших потребление соли. Напротив, все параметры, за исключением ночной полиурии, ухудшились в группе, увеличившей использование соли.

# **Трудности в обучении** — предиктор онкозаболеваний? Профессор Мехран Афшар (Mehran Afshar) из Госпиталя Святого Георга (г. Лондон, Великобритания) привел результаты метаанализа пациентов с тестикулярным раком.

 Пациенты с трудностями в обучении умирают от тестикулярного рака в 4 раза чаще, чем пациенты с нормальными способностями к учебе - к такому выводу пришла наша команда по результатам обзора имеющихся в базе данных Episode Statistics database сведений о смертности пациентов от рака яичка. Нами были идентифицированы 158 138 пациентов мужского пола с трудностями в обучении. За 14-летний период с 2001 по 2015 год мы обнаружили, что 331 мужчине с трудностями в обучении был поставлен диагноз рака яичка, при этом 32 мужчины умерли от рака (1 из 10). За тот же период среди общего населения у 25 695 мужчин был диагностирован рак яичка, из них 713 умерли от рака (1 из 36). У пациентов с трудностями в обучении также был худший прогноз, при этом 10-летняя выживаемость от рака составила 88,4% по сравнению с 96,8% в общей популяции. Мы считаем, что не существует никакой биологической причины, почему пациенты с ограниченными возможностями в обучении должны иметь более высокий уровень смертности от рака яичка. Наша группа предлагает несколько причин неравенства в выживании.

Во-первых, существуют проблемы в обследовании данных пациентов: их, как правило, трудно убедить пройти сканирование, некоторые в прямом смысле физически сопротивляются. Даже получение образца крови может быть затруднительным, что уж говорить о более сложных манипуляциях. Кроме того, получение согласия на лечение также может быть затруднено, иногда приходится привлекать опекуна или родителя, что создает этические проблемы. Это способно повлиять на объем лечения, который мы можем по факту предоставить пациенту. К сожалению, проблемы с несколько пренебрежительным отношением медицинских работников к такого рода пациентам также могут приводить к ограничениям в диагностике лечения. Второй проблемой является недопонимание такими пациентами серьезности имеющихся симптомов. Например, мой недавний пациент с яичком,





имеющим размеры мяча для регби, вполне искренне считал это нормальным явлением. В связи с тем, что, по статистике, трудности в обучении испытывает один ученик из 40, проблема имеет значительные масштабы. Мы считаем, что по аналогии с распространением буклетов в больницах на разных языках должны создаваться и материалы на простом языке, понятном даже пациенту с когнитивными расстройствами. Есть также необходимость в дополнительном обучении таких пациентов, а также их законных опекунов. Это исследование важно, поскольку идентифицирует уязвимую группу пациентов с повышенным риском смертности от рака. Нам как профессионалам в области здравоохранения в будущем следует заняться разработкой методов улучшения медицинского обслуживания, ориентированных конкретно на людей с ограниченными интеллектуальными возможностями.

### Связь тестостерона с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Опровергнуть тот факт, что заместительная терапия тестостероном ведет к повышению кардиоваскулярной заболеваемости, попытался в своем докладе профессор Юлиан Ханске (Julian Hanske) из Рурского университета (Германия).

 Заместительная терапия тестостероном, по-видимому, не увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний или тромбоэмболических событий у мужчин среднего возраста, однако достоверно повышает риск развития СОСА. Именно поэтому важно диагностировать имеющийся СОСА перед началом заместительной терапии тестостероном. Чтобы лучше разобраться в относительных рисках, связанных с заместительной терапией тестостероном среди молодого населения, мы исследовали базу данных американской военной страховой компании TRICARE, которая охватывает всех вышедших на пенсию и действующих военнослужащих и их иждивенцев. Мы искали мужчин в возрасте от 40 до 65 лет, получавших низкий уровень тестостерона. Пациенты исключались, если у них в анамнезе были заболевания сердца, тромбоэмболии, РПЖ или СОСА. В окончательную когорту вошли 3422 мужчины, принимавшие тестостерон. Все они были дифференцированы по году рождения, дате первого назначения тестостерона, по расе и исходным сопутствующим заболеваниям. Целевыми показателями исследования стали абсолютный риск сердечно-сосудистых заболеваний, тромбоэмболии или СОСА. Риск развития кардиоваскулярной патологии оказался значительно ниже в группе тестостерона, чем в контрольной группе (р=0,0085). При этом не было выявлено достоверных различий в двух группах по показателю заболеваемости тромбоэмболией. В итоге двухлетний абсолютный риск СОСА был значительно выше в группе тестостерона, чем в контрольной группе (16,5 против 12,7%, p=0,0001). Данные результаты в целом обнадеживают, поскольку до этого принято было считать, что заместительная терапия тестостероном повышает риски развития кардиоваскулярной патологии. Однако ограниченность исследования не дает возможности делать окончательные выводы, в связи с чем в ближайшие годы необходимы новые крупномасштабные исследования влияния заместительной терапии тестостероном на развитие кардиоваскулярной патологии, тромбоэмболии

Разумеется, в газетной статье невозможно привести и сотой доли новостей, прозвучавших в рамках пятидневной программы EAU-2017. Расширение географии конференции позволяет надеяться, что уже в следующем году мероприятие посетит многочисленная украинская команда, которая представит отечественные достижения в области урологии.

Подготовила **Александра Меркулова** 



Rahmin A. Rabenou, Hearns W. Charles

# Дифференциальный диагноз спорадической и ассоциированной с туберозно-склерозным комплексом ангиомиолипомой

Ангиомиолипома почки (АМЛ) является высокоактивной сосудистой опухолью, которая содержит различное количество неорганизованных дифференцированных клеток, состоящих из гладкой мускулатуры, жировой ткани и сосудистых эндотелиальных клеток (J.J. Bissler, J.C. Kingswood, 2004; B.J. Wagner et al., 1997). АМЛ относятся к семейству новообразований, называемых периваскулярными эпителиоидными опухолями (ПЭО), которые включают также легочный лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ). ПЭО характеризуются пролиферацией уникальных эпителиоидных клеток, распределенных вокруг кровеносных сосудов (S.R. Prasad et al., 2007). Оценочная общая распространенность АМЛ во всем мире составляет 0,3-3% (J.J. Bissler, J.C. Kingswood, 2004; B.J. Wagner et al., 1997). В большинстве случаев (80-90%) АМЛ клинически представляется в виде изолированного новообразования (то есть спорадической АМЛ); в остальных 10-20% случаев АМЛ возникает в ассоциации с туберозно-склерозным комплексом – TCK (B.J. Wagner et al., 1997). ТСК является аутосомно-доминантным генетическим заболеванием, которое приводит к образованию опухолей во многих органах, включая мозг. легкие. кожу. печень и почки (A. Astrinidis. E.P. Henske, 2005). Примерно у 70-90% лиц с ТСК АМЛ почки наблюдается в зрелом возрасте (D.H. Ewalt et al., 1998; T.J. Stillwell et al., 1987; F.J. O'Callaghan et а1., 2004). Простые кисты почки – еще одно обычное неврологическое проявление ТСК (D.H. Ewalt et al., 1998; T.J. Stillwell et al., 1987). Кисты могут встречаться у 32% пациентов с ТСК, и приблизительно у 2% ТСК и поликистозная болезнь почек являются сочетанным состоянием, вызванным серьезными мутациями в генах TSC2 и PKD1 (F.J. O'Callaghan et al., 2004; J.R. Sampson et al., 1997). Большинство случаев спорадической АМЛ бессимптомны и обнаруживаются случайно во время радиографических исследований (В.J. Wagner et al., 1997; К.С. Koo et al., 2010). Напротив, ТСК-ассоциированные АМЛ часто протекают манифестно и связаны с повышенным риском кровотечения (К.С. Koo et al., 2010; J.E. Oesterling et al., 1986; О.J. Kessler et al., 1998). Ранее, до внедрения протоколов активного наблюдения и ангиоэмболизации при кровотечениях, связанных с почечной АМЛ, массивные кровопотери являлись частой причиной смерти у пациентов с ТСК (C.W. Shepherd et al., 1991). В результате достигнутого прогресса в лечении острое кровотечение стало относительно редким явлением у пациентов с ТСК при активном наблюдении в медицинском центре Нью-Йоркского университета.

В некоторых случаях ТСК и распространенные АМЛ способны изменять нормальную паренхиму почек, приводя к снижению почечной функции. Тем не менее долгосрочные эффекты АМЛ на функцию почек различны: у некоторых пациентов наблюдается прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности, тогда как у других, имеющих опухоль с низкой или средней степенью распространенности АМЛ, отмечается нормальное значение скорости клубочковой фильтрации или различные уровни ее снижения. Несмотря на то что АМЛ обычно считаются доброкачественными новообразованиями, эпителиоидные АМЛ способны проявлять различную степень эпителиальной атипии и могут вести себя достаточно агрессивно,

метастазируя в отдаленные органы больных с ТСК, что может стать причиной ошибочной диагностики карциномы почек – КП (H.K. Park et al., 2007; J.N. Eble, 1998; J. Bjornsson et al., 1996). Эпителиоидные АМЛ состоят в основном из эпителиоидных клеток с минимальным количеством сосудистой или жировой ткани (J.J. Bissler, J.C. Kingswood, 2004; H.K. Park et al., 2007; J. Bjornsson et а1., 1996). В связи с тем, что данные повреждения могут напоминать КП, иммуногистохимический анализ помогает дифференцировать их. АМЛ окрашиваются положительно меланоцитарными маркерами, такими как HMB-45 и Melan-A, и окрашиваются негативно эпителиальными маркерами (такими как цитокератин) в противоположность окрашиванию, отмеченному для KΠ (H.K. Park et al., 2007; F. Bonetti et al., 1994; H. Aydin et al., 2009).

### Различия в клинических проявлениях между спорадическими и ТСК-ассоциированными АМЛ

Было отмечено несколько демографических и клинических различий между пациентами, страдающими спорадической АМЛ, и пациентами с ТСК-ассоциированной АМЛ. Последняя обычно диагностируется в более молодом возрасте (иногда даже в детском), чем спорадическая АМЛ (K.C. Koo et al., 2010; S.I. Hajdu, F.W.Jr. Foote, 1969; R.M. Seyam et al., 2008). Boorjian и соавт. (2008) отметили, что ТСК-ассоциированная АМЛ чаще встречается у женщин, при этом увеличение их роста у девушекподростков и при беременности может быть вызвано гормональным влиянием (D.H. Ewalt et al., 1998). TCKассоциированная и спорадическая АМЛ также различаются по размеру и множественности опухоли. ТСКассоциированные поражения обычно более крупные и характеризуются более высоким темпом роста, а также имеют повышенный риск спонтанного кровотечения, что связано с внезапным началом боли и гипотонии, требующей радикальной нефрэктомии или ангиоэмболизации (J.J. Bissler, J.C. Kingswood, 2004; D. Sparks et al., 2011). Кровотечение вызывается как сосудистым компонентом, так и образованием небольших аневризм (В.J. Wagner et al., 1997; B.P. Dixon et al., 2011; K. Yamakado et al., 2002). ТСК-ассоциированная АМЛ, как правило, множественная и двусторонняя, в то время как спорадическая АМЛ обычно представляет собой единое новообразование (K.C. Koo et al., 2010; R.M. Seyam et al., 2008). Несмотря на то что спорадическая АМЛ и ТСК-ассоциированная АМЛ являются гистологически неразличимыми, такие признаки, как эпителиоидный компонент, эпителиальные кисты и микроскопические очаги АМЛ, должны указывать на TCK-ассоциированную АМЛ (H. Aydin et al., 2009).

# Патофизиология ТСК-ассоциированной и спорадической АМЛ

В целом АМЛ является результатом клональной репродукции клетки, которая приобрела пролиферативные свойства (А.Ј. Green, Т. Sepp, 1996; V. Paradis et al., 1998). Однако специфическая патофизиология, приводящая к развитию АМЛ, может варьировать в зависимости от причины возникновения. ТСК-ассоциированная АМЛ возникает из-за гиперпролиферации клеток, обусловленной сверхактивацией мишеней рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR). Молекулярно-генетическое тестирование может идентифицировать до 85%

людей с дефинитивной мутацией ТСК генов, в то время как у остальных 15% пациентов с ТСК данная мутация не определяется (European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium, 1993; M. van Slegtenhorst et al., 1997).

ЛАМ — заболевание, которое преимущественно распространено среди молодых женщин (S.C. Chu et al., 1999; S.R. Johnson, A.E. Tattersfeld, 2000) и характеризуется гладкомышечной инфильтрацией альвеолярных стенок легких, что приводит к кистозной дегенерации (S.R. Johnson, 2006). ЛАМ развивается примерно у 40% пациентов с ТСК с различной степенью тяжести и инвалидизации (К. Budde, J. Gaedeke, 2012). Также данный патологический процесс развивается у женщин без ТСК и может быть связан с АМЛ почек (F.X. McCormack, 2008).

Имеются доказанные маркеры гетерозиготности данной мутации с локализацией в 16 хромосоме, у пациентов с ЛАМ и АМЛ, которые представлены гладкомышечными клетками. Данные изменения связаны с аномалией в клетке-предшественнице почечной ткани, которая приобретает пролиферативное и метастатическое поведение (J. Yu, E.P. Henske, 2010; E.P. Henske, F.X. McCormack, 2012).

В образцах ткани АМЛ, полученных от пациентов со спорадической АМЛ, было показано наличие активации mTOR и мутаций гена TCK2. Вместе с тем и другие гены и сигнальные пути могут принимать участие в патогенезе.

## Лечение пациентов с АМЛ

В настоящее время подходы к терапии пациентов с АМЛ сосредоточены главным образом на предотвращении кровотечения и профилактике роста опухоли (J.J. Bissler, J.C. Kingswood, 2004). Хирургические методики в основном используются при угрожающих жизни кровотечениях и при значительных размерах и распространенности поражений. К хирургическим методам лечения АМЛ сегодня относят эмболизацию, радиочастотную абляцию, лапароскопическую и чрескожную криоабляцию, частичную или полную нефрэктомию.

Новым и перспективным направлением терапии АМЛ является использование медикаментозных препаратов. Для лечения АМЛ, ассоциированного ТСК, используются средства — ингибиторы mTOR, такие как сиролимус (рапамицин) и эверолимус (R.J. Dowling et al., 2010).

Эверолимус, являющийся производным рапамицина, был разработан с целью улучшения фармакокинетики сиролимуса (D.N. Franz, 2011). Эверолимус в настоящее время одобрен для лечения субэпендимальных гигантских клеточных астроцитом (СГКА) у взрослых и детей с ТСК и для лечения почечной АМЛ у взрослых с ТСК (Novartis Pharmaceuticals, 2014-2016). Эффективность и безопасность эверолимуса продемонстрированы в нескольких крупных исследованиях последних лет, среди которых — всемирно известные EXIST-1 (2012) и EXIST-2 (2014) (табл.).

# Заключение

Внедрение ингибиторов mTOR в широкую клиническую практику изменило современные представления об эффективном лечении пациентов с ТСКассоциированной АМЛ, а также ЛАМ. Клинические исследования показали высокую эффективность эверолимуса в отношении профилактики кровотечений и прогрессирования АМЛ. В настоящее время применение эверолимуса рассматривается как более безопасная и эффективная альтернатива эмболизации, а также как метод адъювантной терапии объемных АМЛ с повышенной угрозой кровотечения. В настоящее время представлены перспективные исследования, позволяющие получить данные об изменениях динамики ангиогенеза в процессе терапии эверолимусом. Кроме того, необходимо дальнейшее накопление информации о возможностях долгосрочного и непрерывного лечения ингибиторами mTOR.

AJR 2015; 205: 292-301.

Референтный перевод с англ. Александры Меркуловой



Таблица. <b>Сравнение клинических исследований эверолимуса в терапии АМЛ</b>									
Название исследования	Патология	Татология Количество участников Особенности исследова		Доза					
EXIST-1	Лечение СКГА, ассоциированной с ТСК у пациентов всех возрастов; некоторые субпопуляции имели АМЛ	117	Международное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3	Стартовая доза эверолимуса 4,5 мг/м²/сут					
EXIST-2	Лечение АМЛ, ассоциированной с ТСК или спорадическим ЛАМ у пациентов старше 18 лет	118	Международное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3	Доза эверолимуса 10 мг/сут					
Терапия АМЛ, ассоциированной с ТСК + ПАМ	Лечение АМЛ, ассоциированной с ТСК или спорадическим ЛАМ	36	Нерандомизированное открытое исследование фазы 1/2	Доза эверолимуса 5-10 мг/сут или 30, 50, 70 мг/нел					

# АФІНІТОР:









**АФІНІТОР:** Препарат вибору при лікуванні HR+/HER2- поширеного раку молочної залози, що дозволяє подолати резистентність до ендокринної терапії (1-4)



**АФІНІТОР:** Друга лінія таргетної терапії поширеної нирковоклітинної карциноми за неефективності або непереносимості інгібіторів ангіогенезу<sup>(1,2)</sup>



**АФІНІТОР:** Перша лінія терапії поширених нейроендокринних пухлин підшлункової залози<sup>(1,2)</sup>

еверолімус

AGHITOP. Важливо: перед призначенням пікарського засобу стід ознайомитись із Нструкцією для медичного застосування лікарського засоби. Інпій із тинеопластичні засоби. Інпій із норговично протеїнкінази. Код АТС L01X Е10. Показання. - Лікування прогресуючого гормон-рецептор-позитивного НЕR2 негативного раку молочної залози у комбінації з екземестаном у жінок у постменопаузному періоді, у яких засхоровання протересування паціентів з нирковоклітичною карциномою на пізній стадії, у яких засхоровання протересу на тлі або після VEGF-гералії (спрямованої на фактор росування, - Лікування паціентів з нирковоклітичною карциномою на пізній стадії, у яких засхоровання протресуе на тлі або після VEGF-гералії (спрямованої на туковок) пістування паціентів в імпоровом на пізній стадії, у яких засхоровання протресуе на тлі або після VEGF-гералії (спрямованої на туковом антомілинном карциномою на пізній стадії, у яких засхоровання паціентів віком від 3 років із субелендимальною гістування, за винятом хірургічного. - Лікування росумом закоророванням. - Лікування паціентів віком від 3 років із субелендимальною гістурнами закоророванням. Нікування паціентів віком від 3 років із субелендимальном комплексом (ТСК), що потребує терапії спрямованням, за винятом хірургічного. - Лікування дорослих паціентів з нирковока інтоміоліпомою, пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що потребує терапії спрямовання ністурнами закорованням, наваність декількох пухлин або двобічні пухлиний, які не потребують хірургічного в тручання, заковнам римуритими пов'я закоровним притими п

Посиланя: 1. Інструкція для медичного застосування препарату AФIHITOP. 2. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al.; for the RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116:4256-4265. 3. Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011; 364: 514-523. 4. ВБП — виживаність без прогресування.

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів з медичної тематики. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.





Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. 04073, Київ, пр-т Степана Бандери, 28-А (літера Г), тел.: 38 (044) 389 39 30, факс: 38 (044) 389 39 33



692626/AFI/A3/02.17/1200

John J. Bissler, John C. Kingswood

# Оптимальное лечение ангиомиолипомы, ассоциированной с туберозно-склерозным комплексом

Туберозно-склерозный комплекс (ТСК) представляет собой мультисистемное расстройство, поражающее примерно 1 из 10 тысяч людей во всем мире (European Medicines Agency, 2010). В основе ТСК лежит мутация в одном из двух генов, TSC1 и TSC2 (оба гена принадлежат к числу генов-супрессоров опухолей. – Прим. ред.), вызывающая разнообразный спектр полиорганных нарушений, включая эпилепсию, умственную отсталость, аутизм и некоторые другие нейропсихиатрические расстройства, а также патологию кожи, сердца, легких и почек (Curatolo et al., 2008). Поражение почек является основной причиной смертности от ТСК (Shepherd et al., 1991) (табл.). Медико-социальное бремя ТСК определяется не только тем, что заболевание затрагивает каждого десятитысячного жителя планеты, но и тем, что каждая семья, в которой имеется такой больной, испытывает на себе последствия болезни близкого человека.

Примерно у 80% пациентов с ТСК диагностируется ангиомиолипома (АМЛ), являющаяся причиной угрожающего жизни кровотечения (в 25% случаев), а также почечной недостаточности. Большинство диагностированных АМЛ являются множественными, двусторонними и прогрессирующими (Bissler, Kingswood, 2004). Спорадические почечные АМЛ обычно встречаются среди старшей возрастной группы и являются одиночными и относительно небольшими, при этом редко прогрессируют (Bissler, Kingswood, 2004).

Лечение и наблюдение пациентов с ТСК зачастую осуществляется несколькими смежными специалистами. При этом достаточно часто практикующие врачи имеют ограниченный опыт в отношении ведения больных ТСК. Целью данного обзора является критическая оценка опубликованных и представленных данных о лечении ТСК. ассоциированных с АМЛ. Особую важность оценка применяемых сегодня методов лечения ТСК приобрела после открытия ингибирующего воздействия рапамицина (препарат, обладающий иммуносупрессивными и антипролиферативными свойствами. – Прим. ред.) на фактор mTOR. Сегодня эта информация имеет фундаментальное значение для понимания патогенеза ТСК (Tee et al., 2003). Кроме того, данное открытие позволило предложить современную альтернативу хирургическому вмешательству и оптимизировать поддерживающую терапию ТСК с помощью ингибиторов mTOR.

# Методология

Литературный поиск включал три темы: эверолимус, сиролимус и оперативные вмешательства (в том числе эмболизацию). Также было произведено 3 отдельных поиска с использованием Ovid в период с 2000 по 2014 г. со следующими критериями поиска:

- АМЛ или АМЛ + ТСК на фоне консервативного лечения в комбинации с оперативным (в том числе эмболизацией):
- АМЛ или АМЛ + TCK на фоне консервативного лечения сиролимусом;
- АМЛ или АМЛ + ТСК на фоне консервативного лечения эверолимусом.

Были проверены все заголовки и резюме к статьям, дубликаты в каждом поиске были удалены, как и дубликаты между запросами. Публикации по темам, которые не включали патологию почек (например, посвященные эпилепсии, субэпендимальной гигантской клеточной астроцитоме (СГКА), легочному лимфангиолейомиоматозу (ЛАМ), нейропсихиатрическим проблемам, молекулярным механизмам, исследованиям на животных и т.д.), были исключены из отобранной базы. Документы, не содержащие каких-либо исходных данных, также были исключены. В ходе поиска было найдено 204 публикации. Из них только 58 (14 докладов, 19 резюме и 25 клинических случаев) касались вопросов течения и/или терапии ТСК или АМЛ. Полученные результаты поиска были объединены с результатами предыдущего систематического поиска литературы, проведенного в 2012 году в рамках подготовки к написанию новых международных руководящих принципов наблюдения и управления TCK (Krueger et al., 2013).

### Ассоциация ТС и АМЛ: оценка клинической практики

Данные всемирной исследовательской базы данных TOSCA подтверждают, что течение АМЛ зависит от наличия ТСК. Анализ 508 пациентов показал, что у 53% из них была диагностирована АМЛ (Kingswood et al., 2014), несмотря на молодой средний возраст пациентов (16 лет). Отмечены относительно низкая распространенность кровотечений (4,8%), болевого синдрома (3,7%), нарушений функции почек (3%) и артериальной гипертензии (АГ) (4,4%), что, вероятно, объясняется высокой распространенностью превентивной терапии АМЛ (28%) и молодым возрастом пациентов (Kingswood et al., 2014). В дополнение к рискам развития кровотечения у 40% участников исследования отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации до уровня <60 мл/мин. Исследование Nikolskaya et al. (2014) продемонстрировало, что при отсутствии открытого кровотечения из АМЛ может возникать почечная недостаточность. Это подчеркивает необходимость использования превентивного лечения, направленного на сохранение почечной функции, при лечении АМЛ.

АМЛ имеет тенденцию к росту, как правило, прямо коррелирующую с возрастом, при этом всплеск прогрессирования роста приходится на период переходного периода — от подросткового к раннему взрослому возрасту (Сох et al., 2012). В то же время примерно у 33% пожилых людей АМЛ перестает расти. Сох и соавт. (2012) отмечают, что наиболее подвержены риску кровотечения те АМЛ, которые продолжают расти, а также образования размером >30 мм.

# Эмболизация

До появления ингибиторов mTOR оперативное вмешательство или чрескожная эмболизация фактически были единственными возможными вариантами превентивного лечения АМЛ (Nelson, Sanda, 2002). Хирургическое вмешательство было признано лечением второй линии ассоциированных с ТСК АМЛ из-за технических трудностей, обусловленных мультифокальным двусторонним характером распространения АМЛ (Sooriakumaran et al., 2010). Основная проблема эмболизации заключается в компромиссе между полным прекращением кровоснабжения АМЛ и риском последующего инфаркта здоровой окружающей почечной ткани. При этом более консервативный подход, позволяющий сохранить частичный кровоток, минимизирует побочный ущерб, но увеличивает риск рецидива АМЛ и кровотечения. Важно отметить, что эмболизация одной АМЛ не предотвращает рост других новообразований. Нельзя забывать также и о рисках краткосрочных осложнений эмболизации, таких, например, как синдром постэмболизации, острая почечная недостаточность, присоединение инфекции (Sooriakumaran et al., 2010).

К сожалению, нами не было найдено данных контролируемых исследований об эффективности эмболизации,

Таблица. Особенности поражения почек при ТСК Литературный источник Патология Распространенность среди пациентов с ТСК, % 80 АМЛ Franz et al. (2010). Neuropediatrics 41: 199-208 Риск кровотечений 25-50 Kessle et al. (1998). Eur Urol 33: 572-575 Лимфангиолейомиоматоз 30-80 (среди женщин) Franz et al. (2010). Neuropediatrics 41: 199-208 1-3 Рак почки Dixon et al. (2011). Nephron Exp Nephrol 118: e15-e20 Dixon et al. (2011). Nephron Exp Nephrol 118: e15-e20 Поликистоз почек Mouded et al. (1978). J Urol 119: 684-688 Почечная недостаточность 40 (среди взрослых) Kingswood et al. CPRD Eur Assoc Urol 201 Артериальная гипертензия 27 (среди взрослых) Необходимость в гемодиализе Dixon et al. (2011). Nephron Exp Nephrol 118: e15-e20

а также каких-либо публикаций, сравнивающих эффективность различных методов лечения (хирургия, эмболизация и использование ингибиторов mTOR). Результаты небольшого исследования Kothary и соавт. (2005) выглядят так: из 125-132 пациентов с АМЛ, подвергшихся эмболизации, у 32 (24-26%) случился рецидив. Авторы указывают, что среднее время до рецидива от момента эмболизации АМЛ составляло 78 мес. В одном из недавних исследований были проанализированы долгосрочные результаты (медиана 15,8 года) 351 пациента, наблюдавшегося по поводу ТСК в одной из клиник. 244 из них имели АМЛ, вследствие чего систематически подвергались превентивному лечению с использованием метода эмболизации (Eijkemans et al., 2015). Авторы исследования отмечают, что результат от такого лечения был субоптимальным, поэтому пациенты этой клиники в настоящее время лечатся ингибитором mTOR.

Учитывая следующие особенности ТСК, ассоциированных с АМЛ:

- по крайней мере в 40% случаев ТСК ассоциированы с АМЛ, являющимися множественными, двусторонними, демонстрирующими агрессивный рост у большинства пациентов;
- частота рецидивов после эмболизации составляет по крайней мере 24% (однако, вероятно, существенно выше при длительном периоде наблюдений);
- преждевременная потеря функции почек является долгосрочным риском ТСК и может усугубляться эмболизацией 96 экспертов по терапии ТСК, которые работали над разработкой новых международных рекомендаций, считают, что ингибитор mTOR должен быть средством выбора для превентивного лечения АМЛ, а эмболизацию следует проводить только при остро кровоточащих АМЛ (Krueger et al., 2013).

Верность фармакологической стратегии подтверждается в работе Zonnenberg и соавт. (2014). В это исследование был включен 351 взрослый пациент специализированной клиники по лечению ТСК в нидерландском г. Утрехт (средний период наблюдения составил 15,8 года), подвергавшиеся активной превентивной эмболизации. У 144 пациентов была одна или несколько эмболизаций для АМЛ >3,5 см. Медианный возраст в конце периода наблюдения составлял 39,8 года. Из 29 смертей девять (31%) были обусловлены почечными осложнениями, что делает их наиболее частой причиной смерти в этой группе. Общая смертность была значительно выше, чем в голландской популяции в целом. Несмотря на то что проведение эмболизации несколько улучшало статистику смертности, оно не предотвращало прогрессирование почечной недостаточности (Zonnenberg et al., 2014). Кроме того, авторы исследования ранее сообщали, что значительное число наблюдавшихся пациентов с АМЛ нуждались впоследствии в хроническом гемодиализе или трансплантации почки (van der Wal et al., 2012).

# Сиролимис

Первоначальные исследования эффективности ингибиторов mTOR на моделях животных и у людей с TC проводились с использованием сиролимуса. Для лечения ТСК с поражением почек существует три протокола исследований фазы II (Bissler et al., 2008; Davies et al., 2011; Dabora et al., 2011). Также было проведено однофазное исследование III фазы (плацебо-контролируемое) при ЛАМ легких, которое, вероятно, является одним из проявлений ТСК, поскольку АМЛ или клетки ЛАМ могут метастазировать из почек в легкие и наоборот (Henske, 2003). Однако исследование MILES не рассматривало преимущества лечения в отношении состояния почек, несмотря на то что сиролимус продемонстрировал эффективность в отношении задержки прогрессирования ЛАМ как в открытом (Bissler et al., 2008), так и в плацебоконтролируемом исследовании (McCormack et al., 2011).

Все имеющиеся в базе данных исследования показали, что сиролимус эффективен не только для предотвращения роста АМЛ, но и способен уменьшать их размер при условии непрерывного приема препарата. После прекращения лечения через 12 мес (Bissler et al., 2008; Dabora et al., 2011) АМЛ, к сожалению, снова имели тенденцию к увеличению, подтверждая, что ингибиторы mTOR эффективны при длительном непрерывном приеме. Исследования по прекращению лечения после нескольких лет терапии до настоящего времени еще не проводились.

# УРОЛОГІЯ ОГЛЯД

### Эверолимис

Исследования фазы II эффективности сиролимуса в лечении почечных проявлений ТСК привели к знаменательному этапу исследования III фазы – EXIST-2. Первоначальные результаты (Bissler et al., 2013) продемонстрировали хорошую эффективность и «приемлемые» побочные эффекты (незначительные побочные эффекты были частыми, но переносимыми, а серьезные побочные эффекты – редкими), что стало поводом для лицензирования эверолимуса для лечения АМЛ у взрослых в США и Европе (ЕМА, 2012). Ранее эверолимус получил временную лицензию на лечение СГКА, ассоциированной с ТКС: эффективность была подтверждена после публикации исследования EXIST-1 (Franz et al., 2012). Впоследствии эверолимус стал широко использоваться во всем мире при наличии двух указанных показаний (Nicholson, Wood, 2014; Narayanan et al., 2013; Krueger et al., 2013).

Анализ данных исследования EXIST-2 показал, что со временем эффективность эверолимуса возрастает – рисунок 1 (Bissler et al., 2014). Напротив, вероятность развития нежелательных реакций со временем резко уменьшалась (Bissler et al., 2014, 2014; Kingswood et al., 2013), что может быть вызвано повышением толерантности нормальных клеток к эверолимусу (в отличие от «нулевых» клеток ТСК, которые остаются «чувствительно чувствительными») и отчасти стратегией титрования (снижения) дозы у тех, кто имел рецидивирующие или постоянные побочные эффекты (Bissler et al., 2013).

Важно заметить, что доза или уровень эверолимуса в плазме не коррелировали с частотой развития побочных эффектов (Kingswood et al., 2014), а также с эффективностью, за исключением одной значительной взаимосвязи между концентрацией через 2 ч после введения дозы (С....) и процентным снижением общего объема почечных АМЛ на ранней стадии исследования (Zonnenberg et al., 2012). Так, при каждом удвоении  $C_{\min}$  происходило 10% дополнительное уменьшение общего объема АМЛ. Это объясняется тем, что для лечения почечных проявлений ТСК у большинства пациентов изначально используются завышенные дозы, что объясняется стремительным сокращением объема АМЛ при такой схеме дозирования.

Исследования MILES и Malinowska выявили взаимосвязь между фактором роста D сосудистого эндотелия (VEGF-D), эндотелиальными цитокинами и лечением сиролимусом (McCormack et al., 2011; Malinowska et al., 2013). В ходе EXIST-2 была проверена связь между рядом потенциальных биомаркеров, массой АМЛ и лечением. Это подтвердило очень значительную корреляцию между

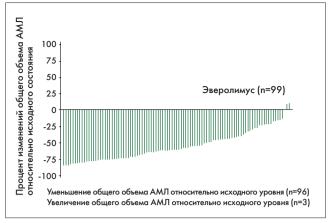


Рис. 1. Долгосрочная эффективность эверолимуса в исследовании EXIST-2 (Bissler и соавт., 2014)

АМЛ при лечении ингибитором mTOR, с более слабой корреляцией между изменением VEGF-D и увеличением массы АМЛ при использовании плацебо – рисунок 2 (Bissler et al., 2013). Также была отмечена значительная корреляция между размером АМЛ на исходном уровне и уровнями VEGF-D и коллагена IV в плазме (Bissler et al., 2013; Budde et al., 2013). Изменения этих биомаркеров могут быть полезны в будущей клинической практике для измерения реакции, а также помочь объяснить механизм профилактики кровотечений, обеспечиваемой ингибиторами mTOR. Ни один пациент в EXIST-2 не имел почечного кровотечения после начала лечения эверолимусом. Исследование продолжается, и на сегодняшний день его длительность составляет более 5 лет.

Хотя EXIST-1 был в первую очередь инициирован с целью изучения эффективности и безопасности лечения СГКА, ассоциированной с ТСК у детей (Franz et al., 2012), исследование также позволило выявить конечный результат воздействия эверолимуса на АМЛ размером >1 см. Из 44 пациентов (средний возраст 12,5 года), имевших хотя бы один АМЛ размером >1 см, у 80% на эверолимусе и 0% у пациентов, принимавших плацебо, наблюдалось уменьшение общего объема целевых АМЛ на 50% и более. Кроме того, у всех пациентов, получавших эверолимус, отмечалось уменьшение объема АМЛ более чем на 30%, в то время как у пациентов, принимавших плацебо, лишь у 17% — рисунок 3 (Kingswood et al., 2014). Это ясно показывает, что эверолимус эффективен в предотвращении прогрессирования АМЛ у детей с ТСК. Профиль побочных эффектов у пациентов в EXIST-1

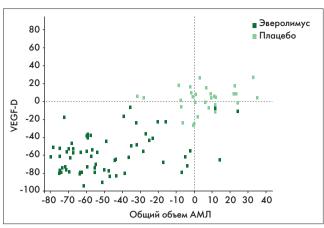


Рис. 2. Корреляция между уровнем цитокина VEGF-D и изменением общего объема АМЛ в исследовании EXIST-2 (Bissler и соавт., 2013)

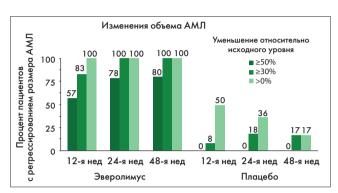


Рис. 3. Влияние эверолимуса на объем АМЛ в педиатрической популяции (Kingswood и соавт., 2014)

## Выводы

Агрессивная природа почечных АМЛ у пациентов с ТСК и история клинических наблюдений позволяют со всей серьезностью принимать во внимание мировой опыт и использовать в практике европейские и американские рекомендации (Krueger et al., 2013), предлагающие использование ингибиторов mTOR (эверолимус) в качестве препаратов выбора. Все данные свидетельствуют о том, что применение ингибиторов mTOR не только позволяет значительно снизить смертность из-за развития осложнений со стороны почек, но и несет другие существенные преимущества в лечении пациентов с ТСК.

Ther Adv Urol, 2016. Vol. 8 (4).

Референтный перевод с англ. Александры Меркуловой





Здоров'я України
на нашому саймі

Мили Леавти — ца Сотм

иовна версія всіх

номерів Медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери



# Тамсулид



Одна капсула содержит тамсулозина гидрохлорида – 0,4мг

ЛЕЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СО СТОРОНЫ, НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ, ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.





- Доказанная биоэквивалентность\*
- Капсулы с модифицированным высвобождением
- Европейское сырье
- Доступная цена
- 1 капсула в день

\*Quinta-analytica s.r.o. (Chech Republic, 2004)

Информация о лекарственном препарате для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Тамсулид. Р.С. МЗ № UA/12246/01/01 от 23.05.12. Капсулы с модифицированным высвобождением. В капсуле содержатся пеллеты. Состав: 1 капсула содержит тамсулозина гидрохлорида, в пересчете на безводное вещество 0,4 мг. Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые в урологии. Код АТС G04C A02. Фармакологические свойства. Механизм действия тамсулозина обусловлен селективным конкурентным связыванием с постсинаптическими α1-адренорецепторами, в частности с подтипами α1А и α1D, что приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря, простатической части уретры и улучшению выделения мочи. Показания. Лечение функциональных нарушений со стороны нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии простаты. Противопоказания. Гиперчувствительнось к тамсулозина гидрохлориду или к любому из вспомогательных веществ; ортостатическая гипотензия в анамнезе; выраженная печеночная недостаточность. Побочные реакции. Нервная система: часто – головокружение; нечасто – головная боль; редко – обморок. Сердечно-сосудистая система: нечасто – тахикардия, ортостатическая гипотензия, ощущение сердцебиения. Респираторные нарушения: нечасто – ринит. Пищеварительный тракт: нечасто – запор, диарея, тошнота, рвота. Кожа и подкожная клетчатка: нечасто – зуд, сыпь, крапивница;

редко — ангионевротический отек. *Другие:* нечасто — нарушение эякуляции (ретроградная эякуляция), астения; очень редко — приапизм. **Категория отпуска.** По рецепту. Хранить в недоступном для детей месте. **Упаковка.** По 10 капсул в блистере. По 3 блистера в пачке. **Полная информация о лекарственном средстве** — в инструкции для медицинского применения.





# Лікування функціональних порушень з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії простати

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ)— одне з найбільш поширених захворювань серед чоловіків, частота якого з віком лише зростає. Згідно з даними аутопсійних досліджень перші ознаки ДГПЗ виявляють у 8% чоловіків у віці від 31 до 40 років. В осіб старше 60 років частота цього захворювання сягає 70% і більше, а після 80 років— 90% (М.Є. Ситдикова, 2010).

З огляду на тенденцію старіння населення планети, можна припустити дедалі більше зростання актуальності проблеми діагностики та лікування ДГПЗ. Утім, не тільки старші чоловіки хворіють на ДГПЗ, це захворювання трапляється і в молодих людей. Сьогодні, на думку багатьох практикуючих лікарів, діє правило 50/50, тобто 50% чоловіків 50 років і старше мають ознаки ДГПЗ (D.A. Schwinn, C.G. Roehrborn, 2008).

Іще 20-30 років тому реальної альтернативи оперативному лікуванню ДГПЗ практично не було, тим часом сьогодні існує ціла низка різноманітних консервативних методів. З-поміж них перше місце посідає медикаментозна терапія ДГПЗ. Розробка нових лікарських засобів і вдосконалення схем терапії існуючими препаратами для лікування ДГПЗ — галузь урології, що розвивається наразі найбільш динамічно. Золотим стандартом терапії ДГПЗ є застосування препаратів групи  $\alpha$ -адреноблокаторів.

На підставі результатів досліджень останніх років доведено провідну роль α1-адренорецепторів у патогенезі розвитку симптомів ДГПЗ. Стимуляція цих рецепторів підвищує тонус гладком'язових елементів шийки сечового міхура, простатичного відділу уретри і простати, підтримуючи значною мірою внутрішньоуретральний тиск. Скорочувальна функція простати також перебуває під контролем α1-адренорецепторів, які локалізуються переважно в стромальних елементах залози, які охоплюють близько 60% органа. Ефекти активації α1-адренорецепторів, збільшення їхньої кількості й щільності у тканині простати при ДГПЗ призводять до розвитку динамічного компонента інфравезикальної обструкції (М.Є. Ситдикова, 2010). У міру прогресування ДГПЗ розвиваються функціональні й морфологічні зміни детрузора, що супроводжуються гіпоксією гладком'язових елементів і призводять до порушень біохімічних процесів (у тому числі енергетичного балансу) в клітинах детрузора. З огляду на це, блокатори α1-адренорецепторів мають не тільки зменшувати уретральний опір за рахунок зниження тонусу гладкої мускулатури простати й уретри, а й усувати вторинні зміни детрузора внаслідок поліпшення кровопостачання сечового міхура, впливаючи таким чином на усунення динамічного компонента інфравезикальної обструкції. Сьогодні найбільшого поширення в лікуванні ДГПЗ набули так звані селективні α-адреноблокатори. Тамсулозин вважається найкраще вивченим препаратом цієї групи. Його основною перевагою є селективний вплив на 1а підтип α1-адренорецепторів, що виключає вплив на судини та виникнення таких побічних явищ, як гіпотензія й отростатичні порушення тиску. Тамсулозин – це єдиний препарат з групи α-адреноблокаторів, що був розроблений спеціально для лікування порушень сечовипускання і раніше його в фармакотерапії артеріальної гіпертензії не застосовували.

Наразі підтверджено існування трьох підтипів  $\alpha$ 1-адреноблокаторів — а, b і d, причому в передміхуровій залозі рецептори підтипу а становлять 70% від загальної кількості (С.G. Roehrborn, D.A. Schwinn, 2004). Біодоступність активної речовини становить близько 90%, а стабільна концентрація у крові при щоденному прийомі досягається в середньому за 5 днів. Фармакологічні властивості тамсулозину мають велике клінічне значення. Цей препарат має селективність стосовно найбільш важливої з точки зору дії на гладком'язові тканини сечовивідних шляхів підтипу рецепторів —  $\alpha$ 1а. Це забезпечує йому кращу переносимість і меншу кількість небажаних ефектів. Окрім того, відсутність значущої дії на серцево-судинну систему дозволяє

уникати довготривалого кропіткого титрування дози тамсулозину. Відтак максимум клінічної дії від його застосування досягається доволі швидко й абсолютно безпечно.

Клінічну ефективність тамсулозину в його стандартній дозі (0,4 мг 1 раз на добу) було досліджено ще наприкінці 1990-х років у ході декількох багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих досліджень, проведених в Європі та Північній Америці (H. Lepor, 1998; P. Abrams et al., 1997; С.R. Chapple, 1997). Після трьох місяців лікування тамсулозином в усіх роботах було відзначено зниження вираженості порушень сечовипускання, які оцінювали із застосуванням різних опитувальників, у межах від 39 до 48%, а також підвищення об'ємної швидкості сечовипускання на 1,4-2,2 мл/с. В усіх випадках ці показники достовірно перевищували такі серед осіб, що отримували плацебо. Пацієнти, які приймали тамсулозин, достовірно не відрізнялися від групи плацебо щодо характеру й частоти розвитку побічних ефектів. Особливо слід зауважити той факт, що під час прийому тамсулозину практично не спостерігалося запаморочень - одного з найбільш частих побічних ефектів, які супроводжують прийом препаратів із групи α-адреноблокаторів (наприклад, доксазозину і теразозіну). Надалі було проведено аналіз ефективності та переносимості тамсулозину під час його прийому протягом 1 року і більше (В. Djavan, М. Marberger, 2000). Загалом результати більш нових досліджень підтвердили довгостроковий характер ефективності та безпеки тамсулозину як препарату для фармакотерапії ДГПЗ.

Слід зазначити, що в європейських керівництвах із лікування ДГПЗ не наголошується на перевагах ефективності якогось конкретного препарату з групи α-адреноблокаторів (ЕАU, 2014). Очевидно, що перевагу слід віддавати найбільш безпечному засобу. З метою пошуку α-адреноблокатора з найоптимальнішим профілем безпеки в 2008 р. було виконано найбільший на сьогодні метааналіз судинних побічних ефектів α1-адреноблокаторів, які застосовують для лікування симптомів ДГПЗ (J.C. Nickel, S. Sander, T.D. Moon, 2008). Під час його підготовки здійснили пошук подвійних сліпих проспективних плацебо-контрольованих досліджень у всесвітніх базах даних MEDLINE, Cochrane Database i Food and Drug Administration Web site, опублікованих до 2006 р. Із 2389 доступних публікацій у метааналіз було залучено 25 робіт. До переліку оцінюваних препаратів увійшли теразозин, доксазозин, альфузозин і тамсулозин. Тривалість більшості досліджень становила від 4 до 24 тиж. Головна мета дослідження полягала в оцінці ймовірності розвитку судинних ускладнень (запаморочення, артеріальної гіпотензії, непритомності) під час призначення різних α1-адреноблокаторів. Крім того, було оцінено ймовірність розвитку інших побічних ефектів, які потенційно могли бути пов'язані із впливом на сулини. — слабкості, стомлюваності, головного болю. В результаті було з'ясовано, що тільки прийом тамсулозину не призводив до достовірного зростання ймовірності розвитку судинних ускладнень (запаморочення, артеріальна гіпотензія, непритомність) порівняно з плацебо. Існує висока вірогідність, що застосування всіх інших препаратів було пов'язане з розвитком перерахованих побічних ефектів. Сумарні дані метааналізу наведено в таблиці.

На додаток до цього альфузозин, тамсулозин і доксазозин спричиняли розвиток слабкості, стомлюваності й головного болю. Отже, у ході зазначеного метааналізу тамсулозин був єдиним препаратом, який не призводив до достовірного збільшення ймовірності розвитку основних і додаткових судинних побічних ефектів. При цьому важливою перевагою препарату  $\varepsilon$  те, що тамсулозин не потребує титрації й коригування рекомендованої дози для пацієнтів похилого віку із серцево-судинними захворюваннями, для хворих із порушеннями функції нирок і печінки. Але ж 80% хворих, які звертаються до лікаря з приводу ДГПЗ, мають супутню патологію. Серед цієї патології, безумовно, великий відсоток належить кардіоваскулярним захворюванням. У такій ситуації пацієнти доволі часто змушені приймати гіпотензивні препарати. Застосування тамсулозину не потребує корекції антигіпертензивної терапії, отже, пацієнт із ДГПЗ, що лікується тамсолузином, може приймати звичні комбінації медикаментів для зниження артеріального тиску без страху розвитку надмірного гіпотензивного ефекту. Поряд із цим було проведено дослідження з вивчення можливості застосування α-адреноблокаторів у неврологічних пацієнтів. Результати продемонстрували, що для пацієнтів із ДГПЗ, які перенесли мозковий інсульт, препаратом вибору  $\varepsilon$  тамсулозин, який забезпечує швидке й стійке позбавлення симптомів ДГПЗ за мінімальних кардіоваскулярних побічних ефектів (В.В. Спірідоненко, 2010).

Окрім пов'язаних із можливою гіпотензією, серед найбільш лякаючих чоловіків побічних явищ α-адреноблокаторів є порушення еякуляції. Однак світова література наводить доволі оптимістичні результати стосовно тамсолузину. Так, у дослідженні D.A. Schwinn, С.G. Roehrborn (2008) кількість еякуляторних порушень у групі пацієнтів, які приймали тамсулозин, не перевищувала таку в групі плацебо. У схожій роботі К. Каwabe (2006) наводиться цифра на рівні 1,6%, у роботі С.R. Chapple (2011) — близько 2%. Разом із тим еякуляторні розлади є основним побічним ефектом сілодозину —  $\alpha$ -адреноблокатора, який деякі автори позиціонують як наступника тамсулозину. K. Kawabe i C.R. Chapple повідомляють про частоту цього ускладнення на рівні 22,3 і 14% відповідно (що в десятки разів перевищує частоту порушень еякуляції під час прийому тамсулозину). Т. Yokoyama (2011) наводить цифру 24,4%. Іще одна група японських дослідників (K. Sakata, T. Morita, 2012) акцентувала увагу на загальному недоліку процитованих робіт: оцінку еякуляторної дисфункції проводять без урахування неабияк важливого чинника: ведуть чи ні пацієнти активне сексуальне життя. Для виправлення цього недоліку вони провели власне відкрите дослідження, в яке було включено 91 пацієнта із симптомами ДГПЗ, із яких 40 осіб вели активне сексуальне життя на тлі прийому сілодозину. В дослідженні не було плацебо-групи або інших груп порівняння. В ході дослідження було встановлено, що еякуляторні розлади спостерігалися у 38 пацієнтів, що становило 42% від загальної популяції (91 пацієнт). Коли ж частоту еякуляторних розладів підрахували тільки серед пацієнтів, які вели активне сексуальне життя, то її показник становив 95%. Отже, результати виконаного дослідження свідчать про те, що сілодозин спричиняє еякуляторні розлади практично в усіх пацієнтів (95%), які ведуть активне сексуальне життя. І навпаки, згідно з результатами рандомізованого сліпого дослідження 2013 р. (A. Shelbaia, W.M. Elsaied et al.) застосування тамсулозину приводить до значного поліпшення еректильної функції та якості статевого акту, що статистично достовірно підтверджується збільшенням показників - міжнародного індексу еректильної функції (ІІЕF) поряд із поліпшенням показників простатичних симптомів за шкалою IPSS.

На українському фармацевтичному ринку тамсолузин представлений вітчизняним виробником ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (м. Київ) у вигляді препарату Тамсулід®. Використання Тамсуліду для лікування ДГПЗ є сучасною мірою, задекларованою в рекомендаціях Європейської асоціації урологів. Профіль безпеки тамсолузину — найбільш сприятливий серед усіх існуючих представників групи  $\alpha$ -адреноблокаторів. Цей факт дозволяє рекомендувати Тамсулід для лікування проявів ДГПЗ у пацієнтів абсолютно всіх груп, навіть тих, які страждають супутньою патологією (кардіоваскулярні захворювання, артеріальна гіпертензія, еректильні та еякуляторні розлади).

Підготувала **Олександра Мєркулова** 



# Таблиця. Вірогідність розвитку судинних ускладнень під час застосування різних lpha1-адреноблокаторів з метою лікування ДГПЗ (J.C. Nickel, S. Sander, T.D. Moon, 2008)

	5 moroio sincy barring Hills (see Hillscope of Barring 115). Moonly 2000,								
Препарат	Співвідношення шансів виникнення побічних явищ	Довірчий інтервал	Р-значення (порівняно з плацебо)						
Теразозин	3,71	2,48-5,53	<0,0001						
Доксазозин	3,32	2,10-5,23	<0,0001						
Альфузозин	1,66	1,17-2,36	0,005						
Тамсулозин	1,42	0,99-2,05	0,053						

# Асимптоматическая бактериурия ключ к врожденному иммунному ответу и иммуномодуляции при инфекции мочевых путей

Инфекции мочевых путей (ИМП) являются одними из самых частых воспалительных заболеваний, с которыми ежедневно сталкиваются врачи различных специальностей. ИМП — термин, охватывающий целый ряд патологических состояний, которые характеризуются микробной колонизацией мочи и микробной инвазией с развитием инфекционного процесса в какой-либо части мочеполового тракта — от наружного отверстия уретры до коркового вещества почек. Бессимптомная бактериурия (ББУ), или бессимптомная ИМП-состояние, при котором определяется изолированное присутствие бактерий в образце мочи, полученное в условиях, исключающих контаминацию, без клинических проявлений мочевой инфекции; по сути, это микробиологический диагноз.

Многофакторный этиопатогенез и неоднозначность подхода в терапии ББУ до сих пор вызывает больше вопросов, чем ответов у специалистов различного профиля. До настоящего времени исследований, посвященных изучению ББУ, все еще недостаточно, поэтому каждое из них, безусловно, вызывает профессиональный интерес. Так, в рамках XI Научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии — 2017», которая состоялась 9-10 февраля в Москве, был представлен доклад профессора Бьорна Вюльта (Вiorn Wult), кафедра микробиологии и иммунологии (МІG) Лундского университета, г. Лунд,

- ИМП являются одними из наиболее распространенных в человеческой популяции инфекций и включают в себя признаки общего и местного воспаления, проявления которого довольно вариабельны — от пиелонефрита до цистита и ББУ. С практической точки зрения ИМП также делятся на осложненные, неосложненные и уросепсис.

Главными факторами в развитии ИМП являются вирулентность возбудителя и восприимчивость макроорганизма. Большинство ИМП (в том числе циститов и ББУ) вызываются уропатогенными штаммами Е. coli (Uropathogenic E. Coli — UPEC), которая обладает определенным набором биологических свойств, объясняющих уникальный адаптивный механизм и способность быстро реагировать на изменения условий жизни (Ragnarsdottir, Svanborg, 2012):

- острова патогенности (Pathogenicity Island, PAI);
- комплекс факторов вирулентности (фимбрии, токсины, капсула, железосвязывающие белки, иммунные ингибиторы);
- малая экспрессия (или ее отсутствие) генов факторов вирулентности;
- нет четкой разницы между штаммами, вызывающими ББУ и цистит;
- штаммы бессимптомных носителей.

Прикрепление UPEC к уроэпителию обеспечивается адгезинами-фимбриями, закодированными в плазмидах и/или в сегментах хромосомы возбудителя, которые называют островами патогенности (PAI). У данного возбудителя ИМП наличествуют 2 типа фимбрий (Р и тип I), представляющих собой мелкие бактериальные органеллы, напоминающие волоски (пили) и прикрепляющиеся к уроэпителию.

Р-фимбрии экспрессируются большинством штаммов E. coli при пиелонефрите и сепсисе. Что касается фимбрий типа I, то некоторые авторы считают, что они важны для диагностики инфекций нижних мочевых путей (ИНМП). Следует заметить, что данные 2 вида фимбрий хоть и являются основными, однако ассортимент патогенетически значимых адгезинов UPEC гораздо шире.

Иммунологические механизмы защиты мочевых путей осуществляются посредством врожденных и приобретенных факторов.

При острых ИМП иммунный ответ индуцируется неспецифическими факторами защиты, включающими различные сигнальные рецепторы, которые

экспрессируются на иммунокомпетентных клетках. Факторы иммунологической защиты обобщенно приведены в таблице 1.

Тоll-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR) входят в систему врожденного (неспецифического) иммунитета, который в процессе эволюции живых организмов сформировался гораздо раньше адаптивного (специфического). Это обширный класс клеточных рецепторов, распознающих паттерны микробных структур и эндогенные сигналы клеток организма. Считается, что каждый из этого класса рецепторов распознает определенный молекулярный паттерн микроорганизмов для быстрой мобилизации более древней (врожденной) иммунной системы и последующей индукции адаптивного (специфического) иммунитета. Поэтому для формирования иммунного ответа при ИМП Toll-подобные рецепторы (в частности, тип TLR4) являются ключевым элементом.

TLR4 экспрессируются на эпителиоцитах мочевыводящих путей и способны как опосредованно, так и напрямую распознавать фимбрии E. coli и некоторых других бактерий.

ТLR4-зависимая клеточная активация, опосредованная фимбриями Е. coli, является многоступенчатым процессом, при котором происходит каскад иммунологических реакций. TLR4 активирует транскрипцию генов иммунного ответа, в результате чего повышается синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) инфицированными клетками уроэпителия, происходит рекрутирование нейтрофилов, презентация микробного антигена дендритными клетками, активация Т- и В-лимфоцитов с образованием специфических антител (IgA, IgG) и множество других последовательных реакций, приводящих в итоге к формированию специфического (адаптивного) иммунного ответа.

Существует предположение, что при ББУ снижение уровня экспрессии TLR4, обусловленное точечной мутацией генов, носит защитный характер.

Примечательным является то, что можно добиться эффекта нокаута генов (gene knockout), кодирующих предрасположенность к ИМП, без всяких последствий для мочевыводящих путей (аналогично и для дыхательных путей). Учитывая мультифакторное взаимодействие E. coli с эпителием мочевыводящих путей при формировании местного и системного

иммунного ответа, а также существование ББУ, ключевым вопросом является то, каким образом осуществляется иммунологический контроль и поддержание толерантности, а также возможность влияния на эти процессы с тем, чтобы уменьшить проявления ИМП. На сегодняшний день проблемы бессимптомного бактерионосительства и формирование толерантности слизистой оболочки мочевых путей к E. coli, а также варианты нокаута генов иммунного ответа, приводящих к вышеозначенным феноменам, изучаются на экспериментальных моделях. Также можно утверждать, что полиморфизм важнейших рецепторов, опосредующих активацию клеток врожденного иммунитета, призван поддерживать баланс между защитой целостности тканей, устранением бактериурии (или понижением регуляции до ББУтолерантности), с одной стороны, и избыточным реагированием с повреждением тканей, предрасположенности к тяжелым инфекциям – с другой. Более того, генетически детерминированный полиморфизм клеточных рецепторов обусловливает тип и выраженность воспалительных процессов на одни и те же микроорганизмы у различных людей. Соответственно, экспериментальные модели для исследований ББУ используются в качестве ключа для понимания механизма иммунного ответа при ИМП.

# Бессимптомная бактериурия: фокус на исследованиях и терапии

Как упоминалось ранее, варианты иммунного ответа и клинические проявления ИМП при действии одних и тех же уропатогенов индивидуальны. Целью наших исследований является изучение механизмов формирования иммунологической толерантности при контакте Е. coli со слизистой оболочкой мочевыводящих путей, проявляющемся ББУ.

В сотрудничестве с группой Jurg Hacker (Вюрцбург) установлено, что у бессимптомных носителей определяются возбудители, развивающиеся из фекальных авирулентных или ослабленных патогенных штаммов, в частности Е. coli 83972. Также были получены интересные данные относительно свойств возбудителей ББУ:

- колонизируют мочевыводящие пути в течение нескольких месяцев/лет;
  - имеют меньший размер генома;
  - размножаются быстрее;
- около 50% относятся к тем же клонам, что и вирулентные штаммы E. coli;
- несут гены вирулентности, но не экспрессируют их;
- характерны делеции и множественные точечные мутации.

Также было установлено, что отсутствие лечения ББУ обусловливает меньшую частоту рецидивов, сопровождающихся клиническими проявлениями (Т. Cai et al., 2012). По данным четырехлетних наблюдений выявлено, что искусственная колонизация мочевых путей штаммом Е. coli 83972, вызывающим ББУ, защищает мочевыводящие пути от таких возбудителей ИМП, как Proteus, Klebsiella и пр. Соответственно, было выдвинуто предположение, что ББУ является протективным фактором при ИМП, защищая пациентов от возникновения рецидивов.

Для проверки этого предположения в нашем исследовании была проведена инокуляция стандартизированным штаммом Е. coli 83972, 30 мл (105 КОЕ/мл) пациентам (n=20), получавшим антибактериальную терапию по поводу ИМП. Перед введением культуры Е. coli 83972 была выдержана пауза 2-3 дня (без антибиотиков), а затем проведена трехкратная ежедневная инокуляция (0,1 и 2 дня). Плацебо-контролируемое исследование показателей иммунного ответа проводилось в течение 11 мес.

Результаты исследования реакции пациентов на стандартизованный штамм Е. coli 83972 показали слабость иммунного ответа при ББУ, однако при этом наблюдалась внутривариабельная индивидуальность; определялись разные уровни ИЛ-6 (р=0,1099), ИЛ-8 (р≤0,0001)

Таблица 1. <b>Факторы иммунологической защиты урогенитального тракта</b>						
Линия 1 (врожденные факторы)	Линия 2 (приобретенные факторы)					
1а (неспецифические)						
– физический барьер (слизистые оболочки) – ток мочи (регулярное и полное опорожнение)	Адаптивный (специфический) иммунитет					
16 (неадаптивные противовоспалительные средства)	– необходим антиген – образование антител В-клетками (гуморальный иммунитет) – активация Т-клеток					
– зависят от «распознавания паттернов» – опосредуются, к примеру, Toll-подобными рецепторами	- хоминг (органоспецифический возврат Т-клеток в периферические лимфоузлы) - компартменты (GALT, MALT)					

и лейкоцитурии (р≤0,0001). Также было установлено, что со слабыми ответами на ББУ ассоциируется генетически детерминированный полиморфизм TLR4 и IRF3. Эти факторы позволили нам прийти к выводу, что иммунный ответ у каждого человека так же индивидуален, как и отпечатки пальцев.

Следующим этапом исследования было изучение механизмов взаимодействия бактерий с организмом хозяина при ББУ. Для этого после первой инокуляции E. coli 83972 выделили изолированные штаммы от четырех разных пациентов, обозначенных как РІ2, РІІ-4, PIII-4 и 4,9-контроль, с различной по длительности бактериальной колонизацией мочевыводящих путей: 214, 155, 54 и 68 дней соответственно. В ходе исследования изолятов, полученных от вышеобозначенных пациентов, были выявлены различные точечные мутации (несинонимичная замена, межгенная, инверсия, делеция); при этом наибольшее их количество определялось у РІ2, а наименьшее (единичные инверсия, делеция и несинонимичная замена) – у контрольного 4,9. Нами был сделан вывод, что адаптация бактерий к организмухозяину происходит посредством переформатирования генома (делеция / утрата генов).

Более того, при повторной колонизации мочевыводящих путей вышеобозначенных пациентов контрольными изолятами Е. coli был обнаружен интереснейший феномен, при котором наблюдался тот же самый паттерн мутаций.

Ранее было установлено, что иммунная система пациентов «персонализирует» нормальную бактериальную флору (Zdziarski, 2010). Также было доказано, что бактерии, вызывающие ББУ, подавляют транскриптомику генов хозяина, ингибируя фосфорилирование РНК-полимеразы II. Это означает, что они манипулируют хозяином и активно подавляют иммунный ответ (Lutay, Svanborg, 2013). Таким образом, при бактериальной колонизации слизистых оболочек в нашем организме имеет место сложное двухстороннее взаимодействие, которое может приводить как к развитию заболевания, так и к бессимптомному носительству возбудителей.

При эпидемиологическом исследовании изолятов E. coli, выделенных у пациентов ББУ и ИНМП (цистит), был проведен анализ свойств возбудителей в соответствии со следующими критериями:

- образование биопленки, жгутикование;
- индукция иммунного ответа организма in vitro (клеточные линии);
- $^{ullet}$  иммунный ответ организма на мышиной модели ИМП;
  - активация бактериальных генов;
  - скорость роста бактерий;
  - адгезия.

Несмотря на подробнейший анализ, данное исследование не выявило каких-либо особенностей выделенных от пациентов с ББУ изолятов Е. coli. Это позволило исследователям сделать вывод о том, что возбудители проявляют свои свойства только при колонизации организма хозяина в течение достаточно длительного времени (Koves et al., 2013).

Исследователями было выдвинуто предположение, что если бактерии не являются главным «игроком», значит, им должен быть организм-хозяин. В частности, установлено, что дисфункция TLR4 ассоциируется с менее выраженной реакцией на E. coli и развитием ББУ (В. Wult, 2016) (табл. 2).

Исходя из всего вышесказанного, можно сделать несколько предварительных выводов:

- 1. Фокус внимания научных исследований сместился с бактерий на изучение предрасположенности организма-хозяина к тем или иным ИМП, при этом ключевую роль в такой предрасположенности играют TLR4.
- 2. Изучение генетических факторов, определяющих полиморфизм и функционирование важнейших рецепторов, становится приоритетным.
- 3. Проявления воспалительных реакций при пиелонефрите зависят от баланса в рамках этих реакций.

Таблица 2. <b>Значение TLR4 в выраженности симптоматики ИМП</b>						
ББУ Цистит						
Сниженная функция TLR4	Нормальная функция TLR4					
Меньшая реакция на возбудителя ББУ	Большая реакция на возбудителя ББУ					
Толерантность / понижение регулярности реакций	Более низкий уровень «толерантности»					

4. На сегодняшний день патогенез цистита еще плохо изучен; данное заболевание может развиваться по совершенно иным патогенетическим механизмам, нежели пиелонефрит.

5. ББУ стала моделью для разъяснения понижения регуляции и формирования иммунологической толерантности со стороны организма-хозяина; данная модель может стать фундаментом для разработки будущих методов лечения ИМП.

### Альтернативные методы лечения: механизмы действия

На сегодняшний день одним из альтернативных методов лечения рецидивирующих ИМП является терапия с помощью препарата ОМ-89. Это пероральный иммуностимулятор, который представляет собой лиофилизированный экстракт из 18 штаммов UPEC (ОМ-89).

В настоящее время проводится исследование по изучению молекулярных механизмов действия ОМ-89, в ходе которого был выдвинут ряд гипотез, однако окончательных данных пока нет. Как же все это работает?

Общеизвестно, что адаптивный (специфический иммунитет) не является определяющим при острых ИМП. Когда речь идет о первичной стимуляции микробными антигенами, важную роль играют факторы врожденного иммунитета: дендритные клетки, презентация антигена, активация Т- и В-клеток, их циркуляция. При вторичной экспозиции антигена (вакцинация) происходит эффект хоминга с формированием Т- и В-клеточно-опосредованного иммунного ответа. Патогенетический круг формирования специфического иммунного ответа при ИМП приведен на рисунке.

Каким же образом можно добиться формирования устойчивого местного иммунного ответа на уровне мочевыводящих путей? При стимуляции иммунной системы у пациентов с ИМП существует ряд проблем:

- уропатогенные штаммы UPEC включают тысячи различных клонов и, соответственно, множество антигенов;
- ограниченный защитный эффект адаптивного (специфического) иммунитета при острых ИМП является существенным препятствием в разработке вакцины (содержит одиночные антигены).

Проблемой также является выбор антигена, который можно использовать для значимой стимуляции иммунной системы против инфекций, вызванных UPEC. Потенциальные антигены, тестируемые сегодня с целью создания вакцины против UPEC, приведены в таблице 3.

В предыдущих экспериментальных (на животных моделях) исследованиях, посвященных изучению иммунного ответа, в том числе при ИМП, были получены следующие результаты:

- врожденный иммунитет стимулируется через макрофаги и дендритные клетки (Schmidhammer, 2002);
- специфический иммунитет стимулируется через макрофаги, дендритные клетки, активацию Т- и В-клеток (Huber, 2000; Schmidhammer, 2002); в ответ на стимуляцию иммунной системы штаммами ОМ-89 и прочими штаммами UPEC синтезируются специфические антитела (Huber, 2000);
- в рамках экспериментальной модели ЛПС-цистита было доказано уменьшение воспаления в мочевом пузыре (S.J. Lee et al., 2006).



Рис. Патогенетический круг формирования специфического иммунного ответа при ИМП

Таблица 3. Потенциальные антигены для создания вакцины против UPEC

Одиночные антигены	Несколько антигенов
H-фимбрии (S. Hultgren)	ПАМП (патогенассоциированные молекулярные паттерны)
Рецепторы захвата железа (Mobley)	Экстракты инактивированных штаммов UPEC

В исследовании S.J. Lee и соавт. (2006) использовались 6-8-недельные самки мышей Balb/C (n=30). Индукция цистита проводилась посредством внутрипузырной инстилляции ЛПС (липополисахарид) Е. coli спустя 24 ч после завершения 10-дневного курса иммунотерапии ОМ-89. Спустя еще 24 ч проводился гистопатологический анализ на предмет наличия признаков воспаления. Также оценивался индекс воспаления мочевого пузыря (ИВМП): отек, лейкоцитарная инфильтрация, кровоизлияния. Результаты гистопатологического анализа продемонстрировали выраженное снижение ИВМП; повышенным оказался только уровень цитокинов ИЛ-6 и гамма-интерферона.

Таким образом, был сделан вывод, что ОМ-89 может стимулировать иммунную систему на уровне мочевыводящих путей. Гипотетические механизмы действия ОМ-89 заключаются в следующем:

- судя по всему, ОМ-89 модулирует иммунную систему, подавляя воспалительную гиперактивность;
- баланс между «хорошим» и «плохим» воспалением, вероятно, регулируется благоприятным для пациента образом;
- неизвестно, связан ли главный защитный эффект с менее интенсивной воспалительной реакцией (толерантностью), способствующей ББУ, а затем спонтанному излечению;
- также неизвестно, заключается ли главный защитный эффект в создании среды с более высоким порогом для поддержания бактериальной популяции.

Поскольку окончательные результаты исследования по изучению иммуностимуляции на уровне мочевыводящих путей при помощи ОМ-89 еще не получены, проблема формирования иммунологической толерантности при ББУ, а также механизмы формирования местного иммунного ответа при ИМП вызывают больше вопросов, чем ответов.

На основании уже полученных данных предыдущих исследований можно сделать следующие выводы (B. Wult, 2016):

- 1. Врожденный иммунитет опосредован активацией ПРР (паттерн-распознающих рецепторов) сигнальных TRL, которые индуцируют синтез провоспалительных цитокинов, рекрутирование фагоцитов (макрофагов и нейтрофилов), высвобождение и созревание дендритных клеток.
- 2. Адаптивный (специфический) иммунитет опосредован Т- и В-клетками (клеточный) и синтезом антител (гуморальный).
- 3. В рамках экспериментальной модели ЛПС-цистита доказано уменьшение воспаления мочевого пузыря посредством реализации функций врожденного и адаптивного иммунитета в ответ на повторную бактериальную стимуляцию иммунной системы организма хозяина (вторичная экспозиция антигена).

Таким образом, на сегодняшний день проблема рецидивирующих ИМП и ББУ нуждается в дальнейшем изучении; фокус исследований при этом закономерно смещается на вопросы генетической детерминированности факторов иммунной защиты макроорганизма и факторов вирулентности микроорганизмов, что сулит немало новых открытий в области молекулярной биологии, иммунологии и генетики.

Альтернативным подходом в терапии ББУ и рецидивирующих ИМП является стимуляция собственных иммунных механизмов пациента с помощью пероральных вакцин. Применение методов иммунотерапии в ежедневной клинической практике, разработка иммунотропных препаратов на основе выделенных от конкретного пациента штаммов возбудителей полностью соответствует принципам персонифицированного подхода в медицине, открывая совершенно новые возможности для эффективного лечения и профилактики как инфекционно-воспалительных заболеваний, так и многих других патологических состояний.

Подготовила **Наталия Позднякова** 



**Н.С. Лук'яненко**, д. мед. н., професор, **Н.А. Петріца**, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів<u>;</u> **К.А. Кенс**, к. мед. н., **Р.А. Наконечний**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; **О.Я. Короляк**, Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ»

# Вибір тактики лікування дітей раннього віку з пієлонефритом та міхурово-сечовідним рефлюксом, асоційованим із порушенням фібрилогенезу

Упродовж останнього десятиріччя поширеність захворювань органів сечовидільної системи (ОСС) серед дітей раннього віку в Україні не зменшується, незважаючи на успіхи, яких було досягнуто в розвитку методів діагностики та лікування зазначених недуг. Крім того, зростає частота їх нетипового проградієнтного малосимптомного перебігу, збільшується частота природжених вад ОСС. Вади розвитку ОСС становлять 26,0-35,0% від усіх випадків природжених вад [7]. Тим часом науковці розглядають можливі причини такого стану справ і висувають гіпотези про сукупність несприятливих екзогенних та ендогенних факторів, що реалізують «програму» хвороби на всіх рівнях організму, починаючи з клітинного.

Слід зазначити, що характерною особливістю дітей раннього віку є висока пластичність сечовидільної системи, що, як правило, при ранній діагностиці та своєчасній корекції вади дає змогу запобігти розвитку й прогресуванню незворотних наслідків [18].

Однією із найбільш поширених природжених вад ОСС у дітей раннього віку є міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР), який спостерігається в 1,0-2,0% дитячої популяції. Його частота в дітей з інфекціями ОСС сягає 70,0%, що зумовлено порушенням замикального механізму міхуровосечовідного сегмента сечових шляхів, унаслідок чого певна кількість сечі, що транспортується по сечоводу в сечовий міхур, постійно або періодично повертається у верхні сечові шляхи в напрямку нирки [3, 6].

На сьогодні дедалі частіше в літературі зустрічаються повідомлення, що однією з причин формування природжених вад є мікроаномалії внутрішніх органів, які, у свою чергу, є проявом дисплазії сполучної тканини, призводять до приєднання інфекційно-запальної патології та мають перманентний перебіг процесу з можливістю подальшої хронізації [14].

Поширення дисплазії сполучної тканини, яка може бути як диференційованою, так і недиференційованою, становить 35,0-64,0%, у зв'язку з чим ця патологія набула значення актуальної медичної проблеми [20].

Під час практичної роботи сімейні лікарі та педіатри частіше зустрічаються із проявами саме недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ). Порівняно із захворюваннями сполучної тканини, в основі яких лежать генні дефекти з певним типом успадкування, НДСТ характеризується мультифакторним генезом та поліморфізмом клінічної картини [20]. Генетичні дефекти синтезу колагену призводять до зменшення кількості його поперекових зв'язків та підвищення кількості легкорозчинних фракцій, наприклад оксипроліну. Він вважається основним біохімічним маркером наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини [8].

Тим часом одним із провідних патогенетичних факторів у порушенні функції нирок  $\varepsilon$  гіпоксія, яка викликана як гемодинамічними розладами, так і порушеннями тканинного дихання при цій патології та  $\varepsilon$  одним із факторів порушення обміну сполучної тканини [10].

Відомо, що маркером тканинної гіпоксії паренхіми та мембранопатологічного стану нирок  $\varepsilon$  оксалатно-кальцієва кристалурія [1, 5]. До показників, які характеризують наявність тканинної гіпоксії і стабільність цитомембран ниркового епітелію, належать тести на антикристалоутворювальну здатність сечі (АКЗС), яка прямо залежить від кількості аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) у клітинах ниркового епітелію і, відповідно, від ступеня гіпоксії паренхіми нирок [9].

Основним механізмом реалізації тканинної гіпоксії на клітинному рівні є активація неферментативного вільнорадикального окислення або перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [17].

З огляду на цю проблему, необхідна рання діагностика НДСТ у період новонародженості та грудного віку в дітей із проявами патології ОСС, яка дасть можливість провести корекцію дисфункції сполучної тканини, що позитивно вплине на ефективність лікування й дозволить загальмувати подальший розвиток хвороби.

При дисплазії сполучної тканини знижуються окисно-відновні процеси у мітохондріях та розвивається недостатність L-карнітину. Карнітин належить до незамінних вітаміноподібних речовин [4]. Основні метаболічні функції карнітину пов'язані з процесами перетворення біологічної енергії, яка відіграє важливу роль у клітинному метаболізмі, насамперед в енергетичному обміні. Тому в особливо великих кількостях він міститься у тканинах, які потребують високого енергетичного забезпечення, — нирках, скелетних м'язах, міокарді, головному мозку та печінці. Карнітин забезпечує перенесення жирних кислот через мембрани клітин із цитоплазми в мітохондрії, де відбувається їх окислення і вивільнення ацетил-КоА — субстрату для циклу Кребса, з утворенням великої кількості метаболічної енергії (у формі АТФ) [15].

Відомо, що антиоксиданти захищають клітини, у тому числі фібробласти, які відповідають за відтворення сполучної тканини, від негативного впливу вільних радикалів на центр клітини [11].

Відповідно до цього було сформульовано мету дослілження.

Мета дослідження: обґрунтувати вибір та оцінити ефективність лікувальної тактики, спрямованої на стимуляцію колагеноутворення та покращення метаболічних процесів у паренхімі нирок дітей раннього віку з пієлонефритом (ПН) на тлі МСР, асоційованого з НДСТ.

Матеріали і методи дослідження. До дослідження було залучено 67 дітей із ПН і МСР у віці від двох тижнів до трьох років. Верифікацію діагнозів ПН та МСР проводили згідно з протоколами обстеження та лікування у дитячій урології та педіатрії [12, 13].

До групи контрольного спостереження увійшло 65 дітей раннього віку з гострим ПН, у яких після обстеження не було виявлено природжених вад ОСС, у тому числі МСР (К-ПН). Другу групу контролю становили 40 соматично здорових дітей такого самого віку (К-Здорові).

3 метою діагностики наявності НДСП усім дітям у періоді ремісії запального процесу проводили тест на вміст оксипроліну в сечі [16].

Визначали такі маркери тканинної гіпоксії паренхіми, як тест на АКЗС та визначення добової екскреції солей у сечі за методикою Ю.Є. Вельтищева і Е.О. Юр'євої [2].

Досліджували маркери морфофункціонального стану цитомембран ниркового епітелію: виконували пробу на кальцифікацію — наявність полярних ліпідів (ПЛ)



Н.С. Лук'яненко

у сечі і тест на наявність продуктів ПОЛ у сечі за методикою Е.О. Юр'євої [2].

Дітям раннього віку з МСР і НДСТ, у сечі яких було встановлено високу екскрецію оксипроліну, відповідно до протоколу лікування  $\Pi$ H [12] у періоді ремісії запального процесу на етапі підтримувальної терапії був рекомендований прийом протягом місяця препаратів, які здатні стимулювати колагеноутворення та покращення метаболічних процесів у паренхімі нирок — вітамін Е 10% та L-карнітин (Агвантар) у вікових дозах, тобто метаболічну терапію (Прот. + МТ).

З метою порівняння результатів лікування дані дітей із МСР та НДСТ після Прот. + МТ порівнювали з даними дітей, які її не отримували (Прот.). Дітей відповідно поділили на 2 підгрупи. Через 6 міс після першого обстеження проводили дослідження функціонального стану паренхіми нирок у динаміці лікування.

Обговорення результатів дослідження. Дослідження відбувалося двома етапами. На першому етапі проведено клінічний та ультразвуковий огляд дітей з акцентом на найчастіші клініко-морфофункціональні та вісцеральні порушення, що характерні для НДСТ. Їх рекомендовано враховувати Т.І. Кадуріною з додатковими критеріями Т. Мілковської-Димитрової та А. Каркашева [14].

Результати клінічного та ультразвукового огляду дітей із МСР наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. <b>Аналіз фенотипічних ознак НДСТ у дітей раннього віку з МСР і контрольних груп</b>							
		MCP, n=67		K-ΠH, n=65		K-3дорові, n=40	
Системи організму	n	%	n	%	n	%	
Зниження фізичного розвитку	14	20,89*	7	10,8*	2	5,0	
Шкіра (ніжна, підвищена еластичність)	8	11,9*	4	6,2	3	7,5	
Нігті (крихкі, з ділянками вогнищевої аплазії)	3	4,5*	1	1,5*	_	_	
Волосся (тонке, тускле)	1	1,5*	-	-	-	-	
Вушні раковини (м'які, відвисла мочка, збільшені у розмірах)	_	_	_	-	_	_	
М'язова система (діастаз м'язів черевної стінки, їх гіпотонія)	11	16,4*	5	7,6*	1	2,5	
Скелетні аномалії (різні кістково-хрящові дисплазії, плоскостопість)	10	14,9*	3	4,6*	1	2,5	
Нервова система (міотонічний синдром)	8	11,9*	3	4,6*	-	-	
Серцево-судинна система (пролапси клапанів, хибні хорди)	2	2,9	1	1,5	1	2,5	
Шлунково-кишковий тракт (дискінезія жовчовивідних шляхів, функціональні та анатомічні дефекти жовчного міхура)	6	8,9*	5	7,6*	1	2,5	

Таблиця 2. Розподіл обстежених дітей із МСР та контрольних груп за наявністю оксипроліну в добовій сечі

	Групи дітей							
Показник	MCP, n=67		K-ΠH, n=65		K-Здорові, n=40			
	n	%	n	%	n	%		
Оксипролін «позитивний» (ОП+)	38	61,8*	14	21,5*	2	5,0		
Оксипролін «негативний» (ОП-)	29	38,2*	51	78,5*	38	95,0		
*Вірогідна різниця показника між даними дітей із ПН то	з здорових; р<0,	01.						

# **УРОЛОГІЯ** на підставі досвіду

Отримані дані свідчать про те, що у дітей із МСР порівняно з даними дітей контрольної групи фенотипічні та клінічні ознаки НДСТ діагностували достовірно частіше. Зокрема, відхилення у фізичному розвитку – в 20,89% обстежених, скелетні аномалії — у 14,9%, із боку шкіри та нервової системи — в 11,9% дітей, з боку м'язової системи – у 16,4% учасників.

Така значна частота фенотипічних ознак НДСТ в обстежених дітей потребувала дослідження вмісту оксипроліну в сечі для підтвердження наявності дисфункції сполучної тканини. Тому другим етапом дослідження стало визначення біохімічного маркера наявності синдрому НДСТ серед дітей із МСР – вмісту оксипроліну в добовій сечі.

3 метою порівняння результатів обстеження хворих із патологією ОСС і НДСТ з даними дітей, у яких такої асоціації немає, дітей поділили на 2 групи за ознакою наявності чи відсутності оксипроліну в сечі.

Отже, позитивний тест на оксипролін у сечі був діагностований у 61,8% дітей із МСР, тобто у понад половини учасників. Водночас у дітей із ПН без МСР оксипролін виявили тільки в 21,5% обстежених (табл. 2).

Таким чином, ураховуючи отримані дані, видалось доцільним уточнити функціональний стан нирок у дітей раннього віку з МСР на тлі виявлених фенотипічних та клінічних ознак НДСТ – визначити показники маркерів тканинної гіпоксії паренхіми та стану цитомембран ниркового епітелію в обох підгрупах дітей (табл. 3). Дослідження проводили у період клініко-лабораторної ремісії запального процесу.

Практично в усіх обстежених дітей із МСР та у дітей із ПН без анатомічних аномалій АКЗС була достовірно знижена порівняно з даними здорових дітей, хоча за середніми показниками не відрізнялися між собою. Це свідчить про наявність тканинної гіпоксії та руйнування цитомембран ниркового епітелію (табл. 3). При порівнянні груп дітей з ОП(+) та ОП(-) відзначалося зниження показників АКЗС у дітей із підвищеною екскрецією оксипроліну із сечею, що в переважній більшості випадків спостерігалося у дітей із МСР. Особливо це стосується АКЗС до оксалатів кальцію (Са), що демонструє виражений дефіцит кисню та енергії у дітей із порушеним колагеноутворенням на тлі природжених вад органів

Показники добової екскреції оксалатів у обстежених дітей із МСР та групи з гострим ПН як за середніми значеннями, так і за частотою достовірно відрізнялися між собою практично вдвічі й достовірно від групи здорових дітей, що свідчить про виражені процеси тканинної гіпоксії та мембранодеструкції (табл. 3).

У 58% дітей із МСР, у яких були виявлені ознаки НДСТ, була достовірно знижена екскреція з добовою сечею фосфатів кальцію. Це свідчить про наявність гіпофосфатурії як маркера тканинної гіпоксії і тубулярної дисфункції епітелію паренхіми нирок і потребує проведення корекції виявлених розладів. З огляду на відсутність в обстежених дітей дизметаболічної нефропатії, можна зробити висновок, що показники АКЗС і добової екскреції солей із сечею дають можливість встановити наявність тканинної гіпоксії та мембранопатологічних процесів з боку ниркового епітелію та паренхіми нирок на ранньому доклінічному етапі.

Наявність сумарних продуктів реакції ПОЛ у сечі спостерігалася в усіх обстежених дітей із МСР, у половини дітей із ПН без природжених вад та здорових дітей (табл. 3). Найбільш високий рівень продуктів ПОЛ у сечі  $-0.82\pm0.17$  ум. од. - спостерігався у дітей контрольної групи з гострим ПН. Це відповідає даним літератури стосовно того, що реакція ПОЛ є неспецифічною реакцією організму при гострих запальних станах [19]. У групи дітей із МСР та контрольної групи із ПН, у яких спостерігалося виведення оксипроліну із сечею, процеси ПОЛ були більш вираженими порівняно з групами дітей, у яких ОП(-). Це може свідчити про виражені запальні процеси саме у дітей з ОП(+) за рахунок зменшення активних форм кисню та енерголефіцит у паренхімі нирки

Появу в добовій сечі ПЛ зафіксовано у 82,0% обстежених дітей з ОП(+) на тлі МСР, що майже вдвічі більше порівняно з даними дітей із ПН (50,0%) і було достовірно частіше, ніж у здорових дітей (13,0%). Це свідчить про посилення процесів мембранодеструкції у дітей із порушеним фібрилогенезом і створює умови для прогресування патологічного процесу в тканині нирок у дітей із МСР на тлі НДСТ (табл. 3).

Отже, результати дослідження разом із даними клінічного обстеження дітей раннього віку з МСР на тлі НДСТ потребують пошуку методів корекції виявлених змін відповідно до наявності в них порушення колагеноутворення, тканинної гіпоксії та мембранолізу.

До протокольного лікування ПН дітям, у яких встановлено високу екскрецію оксипроліну в сечі, було додано метаболічну терапію. Результати терапії порівнювали з показниками дітей, які отримували лише лікування за протоколом.

Продовження на стор. 24.

Таблиця 3. Показники тканинної гіпоксії паренхіми нирок та мембранодеструкції у дітей із МСР на тлі НДСТ і контрольних груп (M±m)

		Групи дітей:						
Показники	MCP, n=67		K-ΠH, n=65		K-Здорові, n=40			
	OΠ(+), n=38	ОП (-), n=29	OΠ(+), n=14	OΠ(-), n=51	OΠ(+), n=2	OΠ (-), n=38		
AK3C	M±m	0,17±0,04**	0,11±0,02**	0,13±0,03	0,11±0,02	0,08±0,03	0,08±0,03	
АКЗС до оксалатів Са, ум. од.	q	1,0	1,0	1,0	0,9	0,1	0,1	
AK2C - Leele ' Co	M±m	0,11±0,04**	0,09±0,03**	0,12±0,03	0,10±0,03	0,05±0,01	0,05±0,01	
АКЗС до фосфатів Са, ум. од.	q	0,90**	0,80**	0,86	0,84	0,1	0,1	
АКЗС до трипельфосфатів,	M±m	0,16±0,03**	0,12±0,02**	0,11±0,02	0,09±0,02	0,02±0,01	0,02±0,01	
ум. од.	q	1,0**	1,0**	1,0	1,0	0,05	0,05	
Добова екскреція оксалатів Са,	M ± m	37,87±4,3*,**	31,5±10,14*,**	17,87±4,5	16,75±5,6	19,5±0,03	19,5±0,03	
моль/добу	q	0,72*,**	0,60*,**	0,45	0,39	0,15	0,15	
Добова екскреція фосфатів Са,	M±m	3,9±0,15*,***	6,24±0,7*	9,8±0,15	10,6±0,61	11,5±0,04	11,5±0,04	
моль/добу	q	0,58*	0,33*	1,0	0,9	0,08	0,08	
Добова екскреція уратів,	M±m	2,54±0,25***	5,03±2,3*,***	1,64±0,35	2,05±0,86	4,5±0,01	4,5±0,01	
ммоль/добу	q	0,58*	0,47*	0,53	0,45	0,1	0,1	
Екскреція продуктів ПОЛ у сечі,	M ± m	0,36±0,05 *,**	0,27±0,04*,**	0,82±0,17**	0,71±0,16**	0,09±0,01	0,09±0,01	
г/добу	q	1,0	0,89	0,74	0,69	0,10	0,10	
И	Негативні	0,18*,**,***	0,35*,***	0,50	0,50	0,87	0,87	
Частота визначення ПЛ у сечі, q	Позитивні	0,82*,**,***	0,65*,**,***	0,50*	0,50*	0,13	0,13	

\*Вірогідна різниця показника між даними дітей із МСР та контрольної групи з ПН; р<sub>.</sub>< 0,01.

# ALBAHTAP

розчин 200 мг L-карнітину в 1 мл

# потужний мітохондріальний ЕНЕРГОМЕДІАТОР

- Стабілізує мембрани мітохондрій
- Зменшує оксидативний стрес та запалення<sup>1</sup>
- Попереджує нефросклероз при пієлонефриті<sup>2</sup>

1, Gurocak S, Ure I, Cumaoglu A, Gonul II, Sen I, Tan O, Aricioglu A, Bozkirli I, Renal tissue damage after experimental pyelonephritis: role of antioxidants and selective cyclooxygenase-2 inhibitors, Urology, 2010 Aug; 76(2):508,e1-5, 2. Alaleh Gheissari, Golnaz Vaseghi, Nahid Aslani, Preventive effect of L-Carnitine on scar formationin in children with acute pyelonephritis. Fifth International Congress of Iranian Society of Pediatric Nephrologist. 2016.

Рекомендований дітям з 1-го дня життя





Вироблено: «Шанель Медікал. Лаугрі, Ко. Гелвей», Ірландія.

омація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Інформація подана у скороченому вигляді. З повною <mark>інф</mark>ормацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препаратів

Фармакотерапевтична група. Амінокислоти та їх похідні. Код АТС А16А А01. Левокарнітин є головним кофактором обміну жирних кислот у серці. печінці та скелетних м`язах, відіграє роль основного переносника довголанцюжкових жирних кислот у мітохондрії, де відбувається їх бета-окиснення до ацетил-КоА з наступним утворенням АТФ. Сприяє виведенню з цитоплазми метаболітів і токсичних речовин. Зменшує симптоми фізичного і психічного перенапруження, чинить нейро-, гепато- та кардіопротекторну дію, сприяє зменшенню ішемії міокарда та обмеженню інфарктної зони. знижує вміст у крові холестерину, стимулює клітинний імунітет, підвищує концентрацію уваги. *Протипоказання.* Гіперчутливість до компонентів препарату. *Побічні ефекти*. Інколи при індивідуальній непереносимості можливі алергічні реакції, диспепсичні розлади, біль в епігастральній ділянці. нудота. Описані випадки судомних нападів у пацієнтів як з попередньою судомною активністю, так і без неї. У пацієн активністю підвищувалась частота та/або тяжкість судомних нападів. Р.П. МОЗ України UA/11554/01/01 від 15.09.2016

Ерсель Фарма Україна. www.ersel.com.ua

<sup>\*\*</sup>Вірогідна різниця показника між даними дітей із МСР та контрольної ґрупи здорових дітей; р<sub>2</sub><0,01. \*\*\*Вірогідна різниця показника між даними дітей з оксипролін(+) і оксипролін(-); р<sub>3</sub><0,001.

**Н.С. Лук'яненко**, д. мед. н., професор, **Н.А. Петріца**, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів<u>;</u> **К.А. Кенс**, к. мед. н., **Р.А. Наконечний**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; **О.Я. Короляк**, Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ»

# Вибір тактики лікування дітей раннього віку з пієлонефритом та міхурово-сечовідним рефлюксом, асоційованим із порушенням фібрилогенезу

Продовження. Початок на стор. 22.

З огляду на отримані результати (табл. 3), до лікування ПН за протоколом дітям із МСР, у яких був наявний оксипролін у сечі, було рекомендовано провести метаболічну терапію: вітамін Е 10% і L-карнітин (Агвантар) у вікових дозах упродовж місяця. Отримані результати функціонального стану паренхіми нирок у катамнезі лікування порівняли з даними дітей, які отримували лише лікування за протоколом (табл. 4).

АКЗС до фосфатів кальцію за інтенсивністю та частотою більш ефективно знизилася у групі дітей із МСР на тлі НДСТ, яким додатково до протокольного лікування було призначено метаболічну терапію (табл. 4). Водночас частота зниження показників АКЗС у дітей із ПН на тлі підвищеної екскреції оксипроліну із сечею значно зменшилась. Це свідчить про позитивний вплив проведеної метаболічної терапії, спрямованої на зменшення тканинної гіпоксії та мембранопротекцію в дітей, у яких не було аномалій розвитку ОСС.

Після проведеної МТ-терапії у дітей із МСР на тлі задовільного стану екскреція фосфатів із сечею мала тенденцію до збільшення (із 3,9±0,15 моль/добу до 8,9±2,3 моль/добу) у третини обстежених дітей і спостерігалося зменшення кількості дітей із низькою екскрецією уратів (q=0,49 проти q=0,41) (табл. 4). Це свідчить про ефективність антигіпоксантної та мембранопротекторної терапії щодо гіпоксичного стану та функціональних можливостей ниркової паренхіми при МСР на тлі НДСТ. Виражена позитивна динаміка екскреції фосфатів у дітей із ПН без МСР, у яких на тлі лікування екскреція фосфатів нормалізувалася у 2/3 обстежених, доводить значну ефективність проведеної терапії у дітей із ПН без аномалій нирок і свідчить про значущість саме аномалій ОСС у торпідності до терапії виявлених змін.

У динаміці лікування ПН із МСР на тлі НДСТ у половини обстежених дітей продовжували виявляти продукти ПОЛ у добовій сечі. Водночас у дітей із ПН без МСР екскреція продуктів ПОЛ достовірно зменшилась як за інтенсивністю, так і за частотою появи. Однак під час порівняння обох схем лікування діти, які отримували метаболічну терапію, продемонстрували кращі показники на відміну від дітей, які отримували лише протокольне лікування (табл. 4).

Дослідження екскреції ПЛ із добовою сечею в динаміці лікування показало, що, незважаючи на позитивну клінічну динаміку та ремісію запального процесу нирок, у 56% дітей із МСР через 6 міс після першого обстеження у сечі виявляли ПЛ. У групі дітей із ПН при МСР на тлі НДСТ, які додатково отримували метаболічну терапію, були достовірно кращі результати порівняно з групою дітей, які отримували лише протокольне лікування (q=0,44 проти q=0,32) (табл. 4).

### Висновки

Отже, висока частота виявлення фенотипічних ознак НДСТ та оксипроліну в сечі дітей із ПН на тлі МСР достовірно свідчать про наявність порушення фібрилогенезу в цих дітей.

У дітей раннього віку із ПН на тлі МСР виявлено наявність тканинної гіпоксії паренхіми нирок та мембранодеструкції нефротелію. В дітей, у яких встановлено асоціацію патологічного процесу з НДСТ, ці зміни були яскраво вираженими. Про це свідчить більш значне порівняно з даними дітей, у яких асоціації з НДСТ не виявлено, зниження АКЗС, збільшення екскреції оксалатів і зниження екскреції фосфатів та уратів з добовою сечею, що супроводжувалось значною інтенсифікацією процесів ПОЛ та появою ПЛ у добовій сечі.

Після метаболічної терапії та корекції процесів колагеноутворення спостерігалась значна позитивна динаміка всіх маркерів тканинної гіпоксії та мебранодеструкції у паренхімі нирок дітей раннього віку, яким до протокольного лікування було додатково призначено антигіпоксантну та мембранопротекторну терапію, що підтверджує можливість стимуляції процесів колагеноутворення та зменшення тканинної гіпоксії при застосуванні вітаміну Е та L-карнітину (Агвантар) у вікових дозах упродовж місяця.

Перспективи подальшого розвитку в цьому напрямі: заплановано молекулярно-генетичне дослідження маркерів НДСТ у дітей раннього віку з МСР для уточнення генетичної детермінанти у формуванні НДСТ.

# Література

- Аверьянова Н.И. Оксалатная кристаллурия у детей / Н.И. Аверьянова, Л.Г. Балуева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 5. – С. 25-27.
- 2. Алгоритм діагностики та медико-генетичного консультування екологічно детермінованої патології у дітей, що постійно проживають в умовах підвищених концентрацій солей важких металів та фтору: методичні рекомендації [Текст] / Н.С. Лук'яненко, О.З. Гнатейко, Н.Р. Кеч [та ін.] // МОЗ України, Нац. акад. мед. наук України, Укр. центр наук. мед. інформації і патентно-ліцензійної роботи. К., 2012. 34 с.
- Врожденные аномалии количества почек: частота, этиопатогенез, пренатальная диагностика, клиника, физическое развитие, диагностика, лечение, профилактика (часть 1) / Н.А. Никитина, Е.А. Старец, Е.А. Калашникова и др. // Здоровье ребенка. 2013. № 6 (49). С. 107-111.
- Губергриц Н.Б. L-карнитин: от биохимических свойств к клиническому применению [Текст] / Н.Б. Губергриц, О.А. Голубова, Г.М. Лукашевич // Сучасн. гастроентерологія. – 2012. – № 2. – С. 114-121.
- Кенс К.А. Неінвазивні маркери порушення функції нирок у дітей раннього віку з міхурово-сечовідним рефлюксом у динаміці хірургічного та метаболічного лікування [Текст]: автореферат дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.06 / К.А. Кенс; Державна установа «Інститут урології НАМН України». – Київ, 2012. – 23 с.
- Крыганова Т.А. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и его осложнения у детей в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани // Т.А. Крыганова, М.Е. Аксенова, В.В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. № 4. С. 93-97.
- Крыганова Т.А. Частота аномалий органов мочевой системы и функциональное состояние почек в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей // Т.А. Крыганова, В.В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2016. — № 3. — С. 81-86.
- Лукина Т.С. Оценка маркера оксипролина и его значение у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XLIV-XLV междунар. науч. – практ. конф. № 6-7(41). – Новосибирск: СибАК, 2015.
- 9. Лукьянова Л.Д. Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии / Л.Д. Лукьянова // Фізіологічний журнал. 2013. Т. 59. № 6. С. 141-154.
- Майданник В.Г. Стан метаболічно-гіпоксичних порушень при діабетичній нефропатії у дітей / В.Г. Майданник, Є.А. Бурлака // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія: наук. — практ. журн. / Львівський націон. мед. ун-т ім. Данила Галицького. — Львів: Світ, 2015. — № 4. — С. 47-55.
- Нагорная Н.В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н.В. Нагорная, Н.А. Четверик // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2. – С. 140-145.
- реоенка. 2010. № 2. С. 140-145. 12. Наказ МОЗ України від 03.11.2008 № 627 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи
- і тубулоінтерстиціальним нефритом».

  13. Наказ МОЗ України від 12.05.2010 № 394 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 29.12.03 № 624 «Про затвердження Протоколів лікування літей зі спеціальності «Литяча урологія»
- 14. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани [Текст] / А.И. Мартынов, Г.И. Нечаева, Е.В. Акатова и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. № 1. С. 2-76.
- Неврологические аспекты дисплазии соединительной ткани: диагностика, лечение, реабилитация: уч. метод. пособие / Е.Г. Бутолин, Т.Е. Чернышова, И.Л. Иванова [и др.]; под ред. проф. Т.Е. Чернышовой. Ижевск, 2012. 68 с.
   Пат. 95526 U, МПК G 01 N33/48. Спосіб діагностики дисплазій
- 16. Пат. 95526 U, МПК G 01 N33/48. Спосіб діагностики дисплазій сполучної тканини / О.О. Добрик, С.Л. Няньковський, М.Ю. Іськів; заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. № и 2014 07921; заявл. 14.07.2014; опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24.
- Перекисное окисления липидов и метаболизм оксида азота у больных хронической болезнью почек в динамике лечения / И.И. Топчий, А.Н. Кириенко, Т.Н. Бондарь, А.В. Лесовая, Е.Н. Щенявская // Український журнал нефрології та діалізу. — 2012. — № 1. — С. 3-8.
- 18. Повшедна Т.Ю. Роль своєчасного лікування вроджених вад розвитку сечовидільної системи в попередженні хронічної ниркової недостатності у дітей [Текст] / Т.Ю. Повшедна, Д.В. Шевчук, Н.М. Корнійчук // Біологічні дослідження —2015: Збірник наукових праць. Житомир: ПП «Рута», 2015. С. 423-429.
- Процессы перекисного окисления липидов у больных хронической болезнью почек в динамике лечения ингибиторами АПФ и блокаторами АРА / И.И. Топчий, А.Н. Кириенко, Е.Н. Щенявская и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – № 10 (129). – С. 24-28.
- Сем'янчук В.Б. Поширеність проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей Прикарпаття, хворих на бронхіальну астму // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2015. – № 2 (50). – С. 145-149.

Таблиця 4. Показники тканинної гіпоксії паренхіми нирок та мембранодеструкції у дітей із МСР на тлі НДСТ і контрольних груп у динаміці лікування (M±m)

Показники			трупи дітей					
			MCP,	n=38	K-ΠH, n=14			
			(Π+MT), n=20	(Π), n=18	(Π+MT), n=8	(∏), n=6		
		M±m	0,17±0,04	0,17±0,04	0,13±0,03**	0,13±0,03**		
АКЗС до оксалатів Са, ум. од.	До лікування	q	1,0	1,0	1,0	1,0		
	Після	M±m	0,24±0,08	0,28±0,09	0,15±0,03	0,18±0,03		
	лікування	q	1,0	1,0	0,60	0,71		
	п	M±m	0,11±0,04	0,11±0,04	0,12±0,03**	0,12±0,03**		
АКЗС до фосфатів Са,	До лікування	q	0,90	0,90	0,86	0,86		
ум. од.	Після	M±m	0,04±0,02***	0,10±0,02***	0,12±0,05	0,14±0,05		
	лікування	q	0,79	0,82	0,50	0,55		
	п	M±m	0,16±0,03	0,16±0,03	0,11±0,02**	0,11±0,02**		
AK3C	До лікування	q	1,0	1,0	1,0	1,0		
до трипельфосфатів, ум. од.	Після	M±m	0,17±0,04	0,20±0,05	0,13±0,01	0,16±0,01		
,	лікування	q	1,0	1,0	0,60	0,66		
	До лікування	M±m	37,87±4,3*,**	37,87±4,3*,**	17,87±4,5	17,87±4,5		
Добова екскреція		q	0,72*,**	0,72*,**	0,45	0,45		
оксалатів Са, моль/добу	Після лікування	M±m	30,26±5,9	35,58±6,3	17,8±6,21	18,3±6,96		
, ,		q	0,84	0,91	0,37	0,44		
	До лікування	M±m	3,9±0,15*,**	3,9±0,15*,**	9,8±0,15	9,8±0,15		
Добова екскреція		q	0,58*,**	0,58*,**	1,0	1,0		
фосфатів Са, моль/добу	Після лікування	M±m	8,9±2,3	7,4±2,8	7,68±1,03	6,9±1,39		
711447		q	0,49	0,41	0,35	0,3		
		M±m	2,54±0,25	2,54±0,25	1,64±0,35	1,64±0,35		
Добова екскреція	До лікування	q	0,58*	0,58*	0,53	0,53		
уратів, ммоль/добу	Після	M±m	2,08±0,42	1,56±0,94	3,15±1,06	2,1±1,59		
	лікування	q	0,49	0,41	0,33	0,28		
		M±m	0,36±0,05*,**	0,36±0,05*,**	0,82±0,17**	0,82±0,17**		
Екскреція продуктів	До лікування	q	1,0	1,0	0,50	0,50		
ПОЛ у сечі, г/добу	Після	M±m	0,30±0,07*,**	0,34±0,08*,**	0,06±0,04***	0,34±0,09***		
	лікування	q	1,0	1,0	0,37	0,42		
	n. i	Негативні	0,18*	0,18*	0,50**	0,50**		
Частота визначення	До лікування	Позитивні	0,82*,**	0,82*,**	0,50*	0,50*		
ПЛ у сечі, q	Після	Негативні	0,44 ***	0,32	0,50	0,46		
	лікування	Позитивні	0,56	0,68	0,50	0,54		

<sup>\*</sup>Вірогідна різниця показника між даними дітей із МСР та контрольної групи з ПН; p<0,01.

Тематичний номер • Березень 2017 р.

<sup>\*\*</sup>Вірогідна різниця показника між даними дітей із МСР та контрольної групи здорових дітей; р<sub>1</sub><0,01. \*\*\*Вірогідна різниця показника між даними дітей із МСР до та після лікування; р<sub>2</sub><0,01.



# **УРОЛОГІЯ**

# Эректильная дисфункция как предиктор инфаркта миокарда

Эректильная дисфункция (ЭД) является маркером заболевания коронарных артерий у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний. Целью данного исследования было изучение распространенности ЭД у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) сразу и после двух лет наблюдения, а также определение связи между ЭД и концентрацией маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса, которые были измерены на третий день после госпитализации пациентов с ОИМ.

В исследование были включены 80 пациентов в возрасте 62,25±10,47 года. Фиксировались факты повторной госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин и смерти в течение двухлетнего периода после первичной госпитализации. Мужское сексуальное здоровье пациентов (по шкале SHIM) оценивалось при выписке и через 24 мес после госпитализации. 40,1% пациентов имели фоновую ЭД различной степени. По прошествии двух лет процент пациентов без ЭД увеличился (на 13,2%), в то время как процент больных с тяжелыми формами ЭД достоверно снизился (на 14,7%). При этом у пациентов с ЭД имелось достоверное повышение уровня натрийуретического пептида В-типа (В-type natriuretic peptide – ВNР) и снижение оксида азота. В течение двух лет наблюдения 9 больных умерли (6,5% без ЭД, 68,6% с ЭД). За тот же период времени 22 (27,5%) пациента были повторно госпитализированы из-за сердечно-сосудистых событий, из которых 59,1% имели ЭД при первичной госпитализации (р<0,05).

Низкие уровни оксида азота были признаны авторами исследования лучшими предикторами ЭД — как во время первичной госпитализации с ОИМ, так и в течение двух лет после него. ЭД в целом «предсказывала» худшие результаты лечения: смерть и повторные госпитализации встречались чаще именно среди мужчин с ЭД. Авторы исследования сделали вывод, что ЭД — предиктор как возникновения, так и плохих результатов лечения ОИМ. По их мнению, изменения в образе жизни и донаторы оксида азота могли бы помочь в лечении ЭД, а также в улучшении долгосрочного прогноза для пациентов, перенесших ОИМ.

Svetlana Apostolovic, Dragana Stanojevic, Ruzica Jankovic-Tomasevic, Sonja Salinger-Martinovic, Tomislav Kostic, Zoran Perisic. Erectile dysfunction as a predictor of 2-year prognosis in acute myocardial infarction. Cardiology journal. 2017 Feb 02.

# α,-блокаторы в терапии СНМП/ДГПЖ

Влияние терапии  $lpha_{ ext{ iny 1}}$ -блокаторами (АБ) на уродинамику у пациентов с симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей, связанными с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ), сегодня по-прежнему является предметом споров. Целью данного метаанализа стал обзор исследований, оценивающих влияние лечения АБ на уродинамику у пациентов с СНМП/ДГПЖ. Основной конечной точкой было изменение индекса инфравезикальной обструкции (ИИВО). Вторичными конечными точками были максимальная скорость потока мочи ( $Q_{max}$ ) и детрузорное давление при  $Q_{max}$  ( $P_{det}Q_{max}$ ). Метаанализ плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) был выполнен для сравнения АБ и плацебо. Для сбора материала были использованы систематический обзор баз данных PubMed/Medline, Web of Knowledge и Scopus, поиск был выполнен в мае 2015 г. 17 исследований были отобраны для включения. Общие суммарные данные показали среднее изменение ИИВО, равное 14,19, среднее изменение  $P_{\text{det}}Q_{\text{max}}$ , равное 11,39 см водного столба, и среднее повышение  $Q_{\rm max}$  на 2,27 мл/с. Анализ по подгруппам показал среднее изменение ИИВО, равное 14,88 для алфузозина, 19,41 – для доксазозина,16,47 – для нафтопидила, 30,45 – для силодозина, 14,27 – для тамсулозина и 6,69 – для теразозина. Субанализ РКИ, включающих группу плацебо, показал значительное улучшение по ИИВО у пациентов, подвергающихся лечению с помощью АБ. Мета-регрессия показала значительную положительную связь между долей пациентов с обструкцией в начале лечения и улучшением ИИВО после лечения с помощью АБ. Авторы исследования сделали вывод о том, что АБ улучшают ИИВО у пациентов с СНМП/ДГПЖ, главным образом снижая  $P_{det}Q_{max}$ , и этот эффект более выражен у пациентов с уродинамической обструкцией в начале терапии. Свободная вариабельность  $Q_{\max}$  недооценивает реальное влияние АБ на доброкачественную простатическую обструкцию.

Ferdinando Fusco, Alessandro Palmieri, Vincenzo Ficarra, Gianluca Giannarini, Giacomo Novara, Nicola Longo, Paolo Verze, Massimiliano Creta and Vincenzo Mirone. α1-Blockers Improve Benign Prostatic Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Urodynamic Studies. European Urology, Volume 69 Issue 6, June 2016.

# Гонорея и риск развития рака простаты

Совсем недавно были опубликованы результаты общенационального ретроспективного когортного исследования, целью которого была оценка риска развития рака простаты среди пациентов, переболевших гонореей. Авторы выявили случаи впервые диагностированной гонореи у мужчин в период между 2000 и 2010 гг. в базе данных Taiwan National Health Insurance Research. Все больные находились под наблюдением с момента заболевания до 31 декабря 2010 г.

В общей сложности 355 мужчин были включены в основную группу и 1420 отобранных по возрасту лиц без гонореи – в контрольную группу. После поправок на возраст, сопутствующие заболевания, уровень урбанизации, социальное положение и ежемесячный доход оказалось, что гонорея была в значительной степени связана с повышенным риском рака предстательной железы. У мужчин в возрасте 45-70 лет и лиц с низким уровнем доходов отмечался более высокий риск рака простаты, чем у пациентов контрольной группы.

Анализ данных показал, что риск рака простаты был значительно выше в исследуемой, чем в контрольной группе. Авторы исследования сделали вывод о том, что гонорея может играть роль в развитии рака простаты. Пациентам с гонореей в анамнезе могут быть рекомендованы более интенсивный скрининг и профилактические мероприятия.

Y.-C. Wang, C.-H. Chung, J.-H. Chen, M.-H. Chiang, C.-H. Tsao, F.-H. Lin, W.-C. Chien, S.-T. Shang, F.-Y. Chang. Gonorrhea infection increases the risk of prostate cancer in Asian population: a nationwide population-based cohort study. European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2016 Dec 24.

# Заместительная терапия тестостероном и симптомы со стороны нижних мочевых путей

Существует потенциальный риск того, что заместительная терапия тестостероном (ЗТТ) может усугубить симптомы со стороны нижних мочевыводящих

путей (СНМП) у пожилых мужчин с возрастным гипогонадизмом (ВГГ) из-за стимулирующего влияния тестостерона на рост предстательной железы. Целью данного метаанализа стало сравнение изменения тяжести СНМП, оцениваемой с помощью Международной шкалы оценки простатических симптомов IPSS, у мужчин, получающих ЗТТ или плацебо в связи с ВГГ. Сбор материала был осуществлен с помощью систематического поиска в MEDLINE, Embase, ClinicalTrials и Кокрановской библиотеке на предмет рандомизированных контролируемых исследований ЗТТ по поводу ВГГ, опубликованных с января 1992 г. по сентябрь 2015 г. Исследования подходили для включения, если представляли собой рандомизированное контролируемое испытание, включали в себя ЗТТ и оценивали изменения СНМП с помощью IPSS. Данные были обобщены с помощью метаанализа случайных эффектов. Различия по характеристикам уровня исследования оценивались с помощью мета-регрессии. В итоге финальные данные были получены из 14 исследований с участием 2029 пациентов. Средний возраст больных составил 64,5 года, а средний период наблюдения – 34,4 месяца. В 7 исследованиях применялись топические формы, в пяти – инъекционные, в двух – пероральные формы тестостерона. Не было статистически значимой разницы по суммарным изменениям IPSS от начальных до отсроченных значений у мужчин, получавших ЗТТ, по сравнению с теми, кто получал плацебо: 0,41 против 0,12 балла (р>0,05). При этом не было отмечено межгрупповых различий в субанализах с учетом потенциальных искажающих факторов, таких как форма введения тестостерона, изменения уровня тестостерона, оценка по шкале симптомов стареющего мужчины или уровень простатспецифического антигена (р>0,05). В этом метаанализе 14 клинических испытаний ЗТТ по поводу ВГГ изменения IPSS были сопоставимы у мужчин, получавших ЗТТ, и мужчин, получавших плацебо, что предполагает, что лечение с помощью ЗТТ не ухудшает СНМП у мужчин с ВГГ.

Taylor P. Kohn, Douglas A. Mata, Ranjith Ramasamy and Larry I. Lipshultz. Effects of Testosterone
Replacement Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis.

European Urology, Volume 69 Issue 6, June 2016.

# Крипторхизм как фактор риска развития рака яичек

Одним из установленных факторов риска развития рака яичек является крипторхизм. Тем не менее остается неясным, является крипторхизм фактором риска сам по себе или является частью других причин раннего периода жизни, таких как вес при рождении и течение процесса родов.

Цель данного исследования заключалась в использовании данных из Регистра медицинской документации Копенгагенской школы (CSHRR) для оценки крипторхизма, веса при рождении и течения родов в качестве факторов риска развития рака яичка.

Исследуемая популяция состояла из 408 случаев рака яичка. Дизайн исследования был «случай-когорта», период наблюдения — от 2 апреля 1968 г. до 31 декабря 2003 г.

Крипторхизм был достоверно связан с раком яичка. Вес при рождении был обратно пропорционален частоте обнаружения рака яичка и недостоверно ассоциирован с ходом родов.

Это исследование подтвердило надежность связи между крипторхизмом и раком яичек даже после корректировки по значению веса тела при рождении и характеру родов. Кроме того, исследование показало наличие обратной связи между массой тела при рождении и обнаружением рака яичек.

Johanne Spanggaard Piltoft, Signe Benzon Larsen, Susanne Oksbjerg Dalton, Christoffer Johansen, Jennifer L. Baker, Luise Cederkvist, Ingelise Andersen. Early life risk factors for testicular cancer: a case-cohort study based on the Copenhagen School Health Recurds Register. Acta oncologica.

2017 Jan 12.

# Роль папилломавируса человека в развитии рака полового члена

Инвазивный рак полового члена является редким заболеванием, его заболеваемость выше в менее развитых странах, при этом в некоторых частях Африки, Южной Америки и Азии рак полового члена составляет до 10% во всей структуре онкологических заболеваний.

Целью данного исследования стало выявление частоты обнаружения ДНК папилломавируса человека (ВПЧ), распределение типов ВПЧ и обнаружение маркеров вирусной активности (E6\*I mRNA и p16INK4a) в серии случаев инвазивного рака полового члена и сквамозных интраэпителиальных поражений полового члена высокой степени (HGSIL) в 25 странах. Всего включено 85 случаев HGSIL полового члена и 1010 случаев инвазивного рака полового члена, диагностированных с 1983 по 2011 г.

После патогистологического исследования фиксированных в формалине парафинированных образцов выполнялось выявление ДНК ВПЧ и генотипирование с помощью системы SPF-10/DEIA/LiPA25, v. 1 (Laboratory Biomedical Products, Рейсвейк, Нидерланды). ВПЧ-положительные случаи были дополнительно тестированы на онкоген E6\*I mRNA, а все случаи – на экспрессию p16INK4a, суррогатного маркера онкогенной активности ВПЧ. Были полсчитаны частоты об ДНК ВПЧ и распределение типов. В итоге ДНК ВПЧ была обнаружена в 33,1% случаев рака полового члена и в 87,1% случаев HGSIL. Бородавочно-базалоидный гистологический подтип продемонстрировал наивысшую частоту наличия ДНК ВПЧ. Среди всех случаев рака статистически значимые различия по встречаемости наблюдались только по географическому региону, но не по временному периоду или возрасту на момент диагностики. Самым частым типом ВПЧ, обнаруженным при ВПЧ-положительном раке (68,7%) и HGSIL (79,6%), оказался ВПЧ-16. ВПЧ-6 был вторым по распространенности при инвазивном раке (3,7%). Up-регуляция p16INK4a и обнаружение mRNA в дополнение к ВПЧ-положительному статусу наблюдались в 69,3% HGSIL, и по крайней мере один из этих маркеров активности ВПЧ был обнаружен в 85,3% случаев. При раке полового члена эти показатели составляли 22,0 и 27,1% соответственно. Таким образом, от трети до четверти случаев рака полового члена были связаны с ВПЧ при учете выявления ДНК ВПЧ или определении маркера активности ВПЧ соответственно. Наблюдаемое распределение типов ВПЧ говорит в пользу потенциального положительного эффекта существующих и новых вакцин от ВПЧ в снижении частоты ВПЧ-ассоциированных пенильных новообразований.

Laia Alemany, Antonio Cubilla, Gordana Halec, Elena Kasamatsu et al. Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. European Urology, Volume 69 Issue 5, May 2016.

Здоров'я" України

И.И. Топчий, д. мед. н., профессор, ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

# Морфогенетические белки FGF23 и Klotho, гиперфосфатемия и карбамилирование белков — нетрадиционные факторы риска кардиоваскулярных событий у больных хронической болезнью почек

Количество больных хронической болезнью почек (ХБП) во всем мире составляет более 497,5 млн человек, и основной причиной терминальной стадии ХБП в большинстве развитых стран в настоящее время является сахарный диабет (СД) [15]. Его распространенность в мире достигла эпидемических размеров, к 2040 году предполагается увеличение количества таких больных до 642 млн человек [6]. Согласно данным Американской диабетической ассоциации у 40% больных СД развивается диабетическая нефропатия (ДН) [1], которая у значительного количества этих больных будет прогрессировать до терминальной стадии ХБП [11], однако пациенты с ХБП чаще умирают от сердечно-сосудистых причин, чем от почечной недостаточности [14]. Риск смерти особенно высок при болезнях почек поздних стадий; 30-летний пациент с терминальной стадией почечной недостаточности оказывается перед эквивалентным риском смерти 90-летнего человека без ХБП [22]. Помимо медицинских аспектов ХБП — существенная экономическая нагрузка на систему здравоохранения даже для стран с высокими доходами, что вынуждает усиливать научные исследования, направленные на улучшения прогноза и качества жизни людей с диабетом и болезнью почек.

Традиционные факторы риска, такие как курение табака, артериальная гипертензия, диабет и гиперхолестеринемия, являются главными определяющими факторами кардиоваскулярных событий в общей популяции. На индивидуальном уровне, однако, подверженность к развитию атеросклероза изменяется значительно, но роль других заболеваний в его патогенезе изучена недостаточно. В клинической практике очень часто встречаются коморбидные состояния с развитием острой почечной недостаточности или ХБП, однако общепринятые факторы сердечно-сосудистого риска не объясняют высокий уровень смертности от кардиоваскулярных событий при таком сочетании.

Одними из чрезвычайно важных составляющих патогенеза осложнений болезней почек являются нарушения минерального обмена. В 2006 году, после того как было установлено, что минеральные и скелетные нарушения, сопутствующие почечной недостаточности, являются важными компонентами сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП и высокой летальности, был принят термин СКD-МВD [16]. Синдром СКD-МВD предполагает биохимические изменения минерального обмена, нарушение скелетного ремоделирования и внескелетный кальциноз, которые развиваются при снижении гломерулярной фильтрации более чем на 40%. При определении концепции синдрома СКD-МВD, связанной с изучением сердечно-сосудистых факторов риска, учитывают три новых признака:

- 1) изменения содержание фосфора [3];
- 2) отклонения в содержании фактора роста фибробластов 23 (FGF23) [7];
  - 3) наличие сосудистого кальциноза [10].

Отложение кальция в сосудах представляет собой особенно высокую угрозу летальности от сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин [17]. Патологический кальциноз мягких тканей оказывает вредные воздействия в зависимости от включаемой органной системы. Нефрокальциноз — депонирование кальция в пределах почечной паренхимы и канальцев. Это накопление кальция в почке обусловлено увеличением экскреции с мочой кальция, фосфора и/или оксалатов в комбинации с потерей защитных ингибиторов минерализации в моче. В зависимости от этиологии нефрокальциноз может вызвать прогрессирующую почечную дисфункцию и терминальную

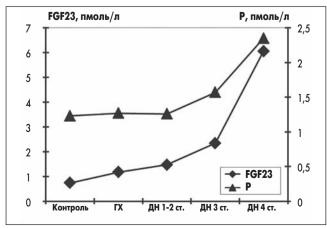


Рис. Содержание FGF23 у больных ДН FGF23 — содержание фактора роста фибробластов 23; Р — содержание фосфора в плазме крови.

стадию почечной недостаточности [12]. Подобно нефрокальцинозу сосудистый кальциноз вызван дисбалансом прокальцифицирующих и противокальцифицирующих факторов. Принимая во внимание, что кальциноз рассматривается как компонент старения, увеличенный кардиоваскулярный риск особенно распространен при таких заболеваниях, как СД и ХБП.

Дополнительное влияние на развитие кардиоваскулярных событий при ХБП оказывают нарушения гомеостаза, обусловленные изменением метаболизма как липидов, так и белковых субстратов с развитием карбамилирования при нарушении азотовыделительной функции почек [5]. Особо необходимо выделить изменения минерального обмена, такие как гиперфосфатемия, увеличение содержания паратгормона (РТН), FGF23 и недостатка витамина D [20]. FGF23 является циркулирующим гормоном, который продуцируется остеоцитами и центральная роль которого заключается в контроле минерального обмена [18]. FGF23 снижает уровень фосфора в сыворотке и косвенно понижает уровень содержания кальция в сыворотке путем его ингибирующего воздействия на концентрацию витамина D и PTH [7-10]. Предполагается, что FGF23 также непосредственно принимает участие в развитии патологических процессов в сосудистой сети [11] и сердце [12]. Увеличенное содержание фосфора и 1,25-дигидроксивитамин D (1,25 (OH)<sub>2</sub>D) стимулируют выделение FGF23 из остеоцитов под контролем РНЕХ и DMP1 белков [13]. Интактный FGF23 связывается с его корецептором α-Klotho, который секретируется почечными канальцевыми клетками. Это комплексное соединение активирует рецепторы FGF в почечных проксимальных канальцах и уменьшает экспрессию II типа натрий-фосфатного котранспортера (NaPi2) [17]. Таким образом FGF23 предотвращает гиперфосфатемию, уменьшая повторную абсорбцию фосфатов из мочи. Этот эффект заметно выражен при ХБП, когда уровень FGF23 увеличивается, чтобы противостоять уменьшенной гломерулярной фильтрации фосфора при снижении скорости гломерулярной фильтрации [8]. FGF23 также ингибирует CYP27B1 (25-гидроксивитамин D-1-αгидроксилазу), снижающую продукцию 1,25 (ОН), D, и стимулирует СҮР24А1 (1,25 дигидрооксивитамин D-24гидроксилазу), увеличение конверсии 1,25 (ОН), D в неактивные метаболиты. В исследовании The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study (LURIC) изучали. была ли концентрация с-терминала FGF23 связана с сердечно-сосудистой и общей летальностью у 2974 пациентов, у которых была проведена коронарография [20]. Средний возраст участников составил 63±10 лет; средние уровни с-терминала FGF23 в сыворотке — 54 (40-78) RU/мл. Haблюдая за пациентами в течение 9,9 года, авторы установили, что 884 участника умерли (30%), среди них 545 (18%) — вследствие сердечно-сосудистых причин. При этом FGF23 значительно и инверсно коррелировал с уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Таким образом, почти у 3 тыс. пациентов, подвергшихся коронарографии и 9,9 года наблюдения, содержание с-терминала FGF23 до лечения предсказывало риск смерти от всех причин и сердечно-сосудистой летальности. Анализ показал линейную зависимость между FGF23 и исходами болезни. У участников исследования с комбинацией высокого FGF23 (>60 пг/мл), низкой СК $\Phi$  (<60 мл/мин), микро-



И.И. Топчий

или макроальбуминурией и соотношением альбумин/креатинин выше 3 мг/мл зафиксировано почти восьмикратное увеличение риска смерти по сравнению с участниками без данных расстройств. Эта связь была независима от стандартных сердечно-сосудистых факторов риска и уровня фосфатов в сыворотке крови.

Вместе с тем повышение уровня фосфатов в сыворотке крови было связано с увеличенным сердечно-сосудистым риском даже при популяционных исследованиях, а незначительные изменения FGF23, в пределах нормальной амплитуды у здоровых индивидуумов, являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых событий [4]. Это может быть обусловлено и тем, что при гиперфосфатемии увеличивается уровень FGF23. Гиперфосфатемия, в свою очередь, может развиваться из-за увеличения содержания фосфора в продуктах питания в связи с использованием фосфатных добавок, которые являются главным образом неорганическими солями с быстрым всасыванием в кишечнике и высокой биодоступностью [2].

Нарушениям структуры сосудистой стенки предшествует дисфункция эндотелия и предполагается, что уже на начальных стадиях ХБП нарушения фосфорнокальциевого обмена играют важную патогенетическую роль в дальнейшем развитии кальциноза и тромбоза артериальных сосудов. По нашим данным, содержание FGF23 у больных ДН прямо коррелирует с уровнем гиперфосфатемии (рис.), нарушением функционального резерва почек и случаев развития ишемической болезни сердца у больных ДН [2], что согласуется с результатами С.М. Rebholz и соавт., 2015 и Т. Liyanage и соавт., 2015 [11, 18].

Изменения фосфорно-кальциевого обмена способствуют также развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). При проведении корреляционного анализа между состоянием миокарда и активностью системы FGF23 / фосфорно-кальциевый обмен у 260 больных ДН нами установлена положительная корреляционная связь между уровнем фосфора и ГЛЖ (r = +0.48; p<0.05). Чрезвычайно высокая прямая корреляционная связь отмечена на поздних стадиях ДН, особенно при наличии почечной недостаточности, и установлена связь между концентрацией фосфора и объемными показателями ЛЖ (конечным диастолическим объемом, КДО и конечным систолическим объемом, KCO) (r = +0.68; p<0.01), а устойчивая обратная корреляционная связь – с фракцией выброса ЛЖ (r = -0.56; p < 0.01). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем FGF23 и индексом массы ЛЖ, особенно на более поздних стадиях ДН, начиная с третьей стадии (r = +0.58; p<0.05), что указывает на изменение данного показателя при формировании соединительно-тканного каркаса миокарда. Выявлена устойчивая прямая корреляционная связь между уровнями FGF23 и показателями ГЛЖ: толщиной задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки (от r = +0.48 до r = +0.56, в среднем r = +0.53; p < 0.05),

**УРОЛОГІЯ** дослідження

а также между изменением концентраций FGF23 и объемными показателями ЛЖ (КДО и КСО) (r = +0.64; p<0.01). На поздних стадиях ДН при наличии сердечной недостаточности установлена обратная корреляционная связь между концентрацией FGF23 и фракцией выброса ЛЖ. Наши данные о FGF23 согласуются с результатами, полученными в исследовании CRIC, где повышение уровня FGF23 определялось уже на второй стадии ДН.

Точные пути воздействия FGF23 на сердечно-сосудистую систему еще недостаточно изучены. Известно, что медиатором для FGF23 в сосудистой стенке является Klotho — эволюционно сохранившийся белок, связанный с продолжительностью жизни. Ген и белок α-Klotho были обнаружены в 1997 году Kuro-о и сотрудниками. Название Klotho связано с греческой мифологией, где Klotho – одна из судеб, которая прядет нить жизни. Белок Klotho у млекопитающих присутствует в различных изоформах – как мембраносвязанный белок и как растворимая форма. Растворимый Klotho может генерироваться, теряя внеклеточный домен мембранного Klotho, а мембранный Klotho способен формировать комплексное соединение с рецепторами фактора роста фибробластов и, таким образом, создавать связывающие сайты для FGF23. Нарушение азотовыделительной функции почек является потенциальным состоянием дефицита Klotho, обусловленного снижением его концентрации и в ткани, и в системе кровообращения. Большое значение имеет уточнение, способствует ли недостаток Klotho уменьшению продолжительности жизни и другим многим тяжелым осложнениям у больных с ХБП с увеличением сердечно-сосудистых осложнений и смерти. В различных моделях растворимый Klotho продемонстрировал протективные свойства при остром повреждении почек, почечном фиброзе, уремической кардиомиопатии, сосудистом кальцинозе и эндотелиальной дисфункции. Эти наблюдения очень важны не только для того, чтобы понять патогенетические механизмы заболеваний, но и для разработки более эффективного лечения и профилактических мер, включая замену потерянного гормона.

Экспериментальные исследования показали, что растворимый Klotho как гуморальный фактор может предохранять от повреждения сосудистую сеть. Доставка гена Klotho аденовирусным вектором увеличила эндотелий-зависимый синтез оксида азота и предотвратила неблагоприятное сосудистое ремоделирование в склерозированных артериях страдающих ожирением крыс. Недавно было показано, что растворимый Klotho регулирует сосудистый тонус. In vitro было подтверждено его стимулирующее действие на продукцию оксида азота [3]. Растворимый Klotho подавлял экспрессию адгезивной молекулы сосудистой клетки-1 и межклеточной молекулы адгезии-1 в эндотелиальных клетках in vitro, а также ингибировал фосфат-индуцированый кальциноз гладкомышечных клеток. Экспрессируют ли сосудистые гладкомышечные клетки эндогенный Klotho — в настоящее время является предметом изучения. Однако недавно был определен рецептор фактора роста фибробластов, опосредующий влияние FGF23 на развитие ГЛЖ. В декабре 2011 года С. Faul и соавт. идентифицировали рецептор FGF4 (FGFR4) как изоформу, которая опосредует влияние FGF23 на сердечные миоциты [6]. Введение FGF23 индуцировало гипертрофию миоцитов мышей in vitro, но этот эффект блокировался ингибитором FGFR4. Поскольку предшествующие исследования показали, что полное ингибирование активности FGF23 эффективно при редуцировании ГЛЖ [13], эти новые наблюдения предполагают, что FGFR4 или его сигнальные пути могли бы быть терапевтическими целями при попытках уменьшить сердечно-сосудистые осложнения у больных ХБП. Специфические ингибиторы FGFR4 в настоящее время находятся в стадии клинических испытаний и в ближайшие годы могут стать одним из эффективных препаратов лечения нарушений структуры сердца и гемодинамики в целом. Это очень интересные новые находки при изучении осложнений ХБП, однако, как большинство других исследований в этом поле, они ограничены в связи с недостаточностью клинических данных.

Поскольку высокую смертность от сердечно-сосудистых осложений у пациентов с ХБП нельзя объяснить только традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), было высказано предположение, что уремия, при которой в результате снижения СКФ накапливаются токсические продукты, в том числе мочевина, вносит вклад в увеличение риска развития ССЗ при ХБП. Установлено, что высокие уровни мочевины способствуют изменениям белков или аминокислот за счет процесса, называемого карбамилированием – посттрансляционного изменения белков, происходящего при ряде патологических состояний, в том числе молекулярном старении, воспалении и нарушении функции почек, например, при хронической и терминальной почечной недостаточности. Мочевина как продукт белкового катаболизма спонтанно разлагается в водных растворах, формируя циановую кислоту и ее основание, сопряженное с кислотой – цианат [5]. Циановая кислота находится в равновесии с его химически активной формой – изоциановой кислотой. Плазменная концентрация изоциановой кислоты у здоровых людей составляет ~50 нмоль/л, однако может достигать 150 нмоль/л у больных ХБП [8]. Кроме того, цианат может также генерироваться через ферментное каталитическое окисление псевдогалоидного соединения (SCN-) миелопероксидазой (МРО) [15]. МРО – составная часть белков в лейкоцитах (нейтрофилах и моноцитах), значительное количество которых в каталитически активной форме обнаруживается в участках атеросклеротических поражений [23] и нестабильных бляшках у больных ишемической болезнью сердца [19]. Исследования с нокаутной МРО и МРО трансгенных мышей подтверждают, что MPO катализирует карбамилирование белков in vivo [21]. Кроме того, карбамилирование гемоглобина нарушает транспорт кислорода, при этом плазменный уровень гомоцитруллина (PBHCit), получающегося при карбамилировании, является предиктором серьезных неблагоприятных кардиальных событий у пациентов даже с нормальной функцией почек, однако детали такой взаимосвязи при различных стадиях ХБП еще мало изучены [26]. Будучи связанным с уремией, воспалением и сосудистыми заболеваниями, карбамилирование липопротеинов представляет особый интерес при расшифровке риска ССЗ, необъяснимого наличием традиционных факторов риска. Недавние исследования показали, что происходящее в условиях in vivo карбамилирование липопротеинов способствует развитию проатерогенных биологических эффектов, например дисфункции эндотелия и клеточной смерти, образованию пенистых клеток и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов.

Карбамилированные белки вызывают особенный интерес как биомаркеры, поскольку их уровень может количественно отражать тяжесть патологического состояния (воспаления и уремии), и они присутствуют в плазме или цельной крови. Помимо белков карбамилированию подвергается и гемоглобин в результате ковалентного связывания изоциановой кислоты с N-концевым остатком глобина. Таким образом, карбамилирование липопротеинов (кЛПНП) приводит к развитию атеросклероза путем сложных биохимических реакций, при этом нарушаются различные защитные механизмы. Поскольку у кЛПНП снижено сродство к печеночным рецепторам ЛПНП, это приводит к уменьшению их клиренса из системы кровообращения. Вместе с тем у кЛПНП отмечается повышенное сродство к макрофагальным скавенджер-рецепторам, что приводит к накоплению холестерола в моноцитах и формированию пенистых клеток. Инкубация кЛПНП с эндотелиальными клетками усиливает адгезию к ним моноцитов, приводит к ускоренному их апоптозу, способствует макрофагальному воспалению и пролиферации гладкомышечных сосудов. По нашим данным, апоптоз моноцитов у больных ХБП значительно повышается и коррелирует с количеством апоптозных, слущенных клеток эндотелия. Помимо структурных изменений сосудистой стенки кЛПНП стимулируют лектиноподобные рецепторы липопротеинов малой плотности 1 (LOX-1) в эндотелии сосудов, вызывая индуцированную NADPH-окидазой продукцию кислородных радикалов (ROS) и разобщение эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [9]. Напротив, карбамилирование липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) является одним из механизмом потери их противосклеротической и антиапоптозной активности [5]. Вместе с тем механизм влияния гиперфосфатемии на развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца требует дальнейших исследований. Основой лечения гиперфосфатемии в настоящее время являются фосфатбиндеры – проведенные раннее наблюдательные исследования показали снижение риска ССЗ при коррекции содержания фосфатов у больных ХБП, что позволило Т.J. Ellam еще в 2012 году предположить: «поскольку атерогенная роль фосфатов продемонстрирована, фосфатбиндеры могли бы стать новыми статинами». В этой связи основу профилактики кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ХБП составляют коррекция липидного обмена и попытки корректировать минеральный гомеостаз с использованием оральных фосфатбиндеров, активированного витамина D или аналогов витамина D и кальцимиметиков. Однако их эффективность является недостаточно высокой, и в настоящее время проводятся международные многоцентровые исследования по изучению влияния ряда препаратов на изменения фосфорно-кальциевого обмена. Так, в исследовании COMBINE сейчас изучается влияние комбинированной терапии лантанума карбоната и никотинамида на фосфорный обмен. О результатах данного исследования, как ожидается, будет сообщено в конце 2018 года. В конце 2015 года в США было инициировано исследование III фазы по применению тенапанора для лечения гиперфосфатемии у пациентов ESRD на диализе (Phased 3 registration trials of tenapanor for the treatment of hyperphosphatemia for ESRD patients on dialysis). Тенапанор — мощный ингибитор Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> транспортера 3 (NHE3),

локализованного в апикальной мембране кишечных эпителиальных клеток.

В настоящее время изучаются также стратегии, направленные на предотвращение карбамилирования белков как новейшие подходы к лечению и профилактике атеросклероза. Ряд исследований показали, что терапевтические подходы, направленные на перехват или предотвращение белкового карбамилирования in vivo, могут быть новым фармакологическим подходом для профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений, особенно среди субъектов с ХБП или терминальной стадией почечной недостаточности [15, 17, 18]. Недавно проведенное исследование, охватившее 23 пациента на гемодиализе, показало перспективный потенциал терапии аминокислотами для уменьшения карбамилирования у больных XБП [19]. Исследуется возможность профилактики карбамилирования наборами аминокислот – в настоящее время проводится многоцентровое исследование CarRAAT-2, результаты которого ожидаются в 2018 году.

## Выводы

- Гиперфосфатемия может быть прогнозирующим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений при ХБП.
- 2. FGF23 является независимым предиктором прогрессирования ГЛЖ и развития сердечной недостаточности у больных ДН.
- 3. Доказательство защитного эффекта белка Klotho на сосуды в клинике может играть важную роль в лечении и профилактике кардиоваскулярных осложнений у больных ХБП.
- 4. Разрабатываемые в настоящее время препараты для лечения гиперфосфатемии на основе ингибиторов NHE3 и блокаторы FGFR4 могут стать более эффективным средством, чем применяемые в клинической практике фосфатбиндеры.
- 5. Эффективность предупреждения карбамилирования с помощью аминокислот будет установлена после окончания многоцентрового исследования CarRAAT-2.

## Литература

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014 // Diabetes Care. 2014. V. 37. Suppl 1. P. 14-80.
- Calvo M.S., Moshfegh A.J., Tucker K.L. Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations //Adv Nutr. 2014; 5: 104-113.
- 3. Chang J.R., Guo J., Wang Y. et al. Intermedin  $_{\text{1-53}}$  attenuates vascular calcification in rats with chronic kidney disease by upregulation of  $\alpha\textsc{-Klotho}$  // Kidney Int. 2016. V. 89. P. 586-600.
- di Giuseppe R., Kuhn T., Hirche F., Buijsse B. Fibroblast growth factor 23, its correlates and risk of myocardial infarction: Results from the EPIC-Germany case-cohort study // Atherosclerosis. – 2015. – V. 241. – Issue 1. – Pages e20.
- 5. Frederik H. Verbrugge, Wilson W.H. Tang and Stanley L Hazen. Protein carba-
- mylation and cardiovascular disease // Kidney Int. 2015. V. 88. P. 474-478.

  6. Faul C. FGF23 induces left ventricular hypertrophy / Faul C., Amaral A.P., Oskouei B. et al. //J Clin Invest. 2011. Vol. 121. P. 4393-4408.
- International Diabetes Federation // IDF Diabetes Atlas. 7th Edition, 2015.
   Isakova T., Sprague S.M. Rationale and Approaches to Phosphate and Fibroblast Growth Factor 23 Reduction in CKD // J Am Soc Nephrol. —
- 2015. Oct. V. 26 (10). P. 2328-2339.
  9. Joseph M. Rutkowski, Johanne Pastor, Kai Sun Adiponectin alters renal calcium and phosphate excretion through regulation of Klotho expression //
- Kidney Int. 2017. V. 91. Is. P. 324-337.

  10. Lim K. Vascular klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor //
- Circulation. 2012. Vok. 125. P. 2243-2255.

  11. Liyanage T., Ninomiya T., Jha V. et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review // Lancet. 2015. V. 385. –
- end-stage kidney disease: a systematic review // Lancet.— 2015.— V. 385.— P. 1975-1982.

  12. Marta Zielinska, Andrzej Wasilewski, Jakub Fichna Tenapanor hydrochloride for
- the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome // Expert Opinion on Investigational Drugs. 2015. V. 24. I. 8. P. 1093-1099.

  13. Martin A., Liu S., David V. et al. Bone proteins PHEX and DMP1 regulate fibroblastic growth factor Fgf23 expression in osteocytes through
- a common pathway involving FGF receptor (FGFR) signaling // FASEB J. 2011; 25: 2551-2562.

  14. Mendoza J.M., Isakova T., Cai X., Bayes L.Y., Faul C., Scialla J. Inflammation and
- elevated levels of fibroblast growth factor 23 are independent risk factors for death in chronic kidney disease // Kidney Int. 2017. V. 91. 1.3. P. 711-719.
- tion-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010 // Kidney Int. 2015. V. 88. P. 950-957.

  16. Moe S. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy:
- a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / Moe S., Drueke T., Cunningham J. et al. // Kidney Int. 2006. Vol. 69. P. 945-1953.
- Nordholm A.A potential kidney bone axis involved in the rapid minute-to-minute regulation of plasma Ca(2+) / Nordholm A., Mace M.L., Gravesen E., Olgaard K., Lewin E. // BMC Nephrol. 2015. Vo. 16. P. 29.
   Rebholz C.M., Grams M.E., Coresh J. et al. Serum fibroblast growth fac-
- tor-23 is associated with incident kidney disease // J Am Soc Nephrol. 2015. V. 26. P. 192-200.

  19. Ritter C.S., Slatopolsky E. Phosphate Toxicity in CKD: The Killer among Us //
- CJASN. 2016. V. 11 (6). P. 1088-1100.
- Vincent M. Brandenburg Marcus E. Kleber Marc G. Vervloet, Andreas Tomaschitz, Stefan Pilz. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) and mortality: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study// Atherosclerosis. – 2014. – V. 237. – Iue 1. – P. 53-59.
- V. Jha, M. Arici, Allan J. Collins. Understanding kidney care needs and implementation strategies in low- and middle-income countries: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) Controversies Conference // Kidney Int. 2016. V. 90. Is. 6. P. 1164-1174.
- 22. Umut Selamet, Hocine Tighiouart, Mark J. Sarnak Relationship of dietary phosphate intake with risk of end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stages 3-5: The Modification of Diet in Renal Disease Study // Kidney Int. 2016. V. 89. Is. 1. P. 176-184.
- Yamada S., Giachelli C.M. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23 and Klotho // Bone. – 2016. – Nov 12. – P. 8756-3282.



С.П. Пасечников, д. мед. н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев, С.В. Нашеда, ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

# Оценка эффективности лечения хронических воспалительных заболеваний мужских половых органов трихомонадно-бактериальной этиологии препаратом Орципол

Инфекционно-воспалительные заболевания в урологии и вопросы их лечения и профилактики представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины. Это связано с их распространенностью, частым рецидивированием, социально-экономической и репродуктивной значимостью, а также с прогрессирующим ростом резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиологии и патогенеза, во внедрении новых методов диагностики и лечения, в когорте урологических заболеваний одно из основных мест занимают хронические воспалительные заболевания мужских половых органов (ХВЗМПО).

С каждым годом наблюдается все большая распространенность XB3MПО, поэтому лечение этой патологии в настоящее время приобретает особую актуальность.

Этиологическим фактором XB3MПО является как неспецифическая микрофлора, так и возбудители инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

Для современного общества характерен высокий уровень заболеваемости ИППП, которые в Украине приобрели эпидемический характер. Этому способствует ряд причин, среди которых, в частности: низкий уровень половой культуры населения; широкая либерализация сексуальных отношений; раннее начало половой жизни при недостаточной информированности о средствах контрацепции; низкий прожиточный уровень; недостаточное и несбалансированное питание; экологически неблагоприятные условия; наследственные и ятрогенные нарушения местного и системного иммунитета; интенсивные миграционные процессы; снижение качества и эффективности профилактической и лечебной работы медицинских учреждений вследствие недостаточного финансирования; сложность диагностики; изменения спектра микрофлоры и увеличение количества штаммов микроорганизмов, сохранивших свои патогенные свойства после неполноценного, неадекватного лечения; бессимптомное или малосимптомное течение ланного заболевания: отсутствие иммунитета после выздоровления.

Среди ИППП важная роль принадлежит урогенитальному трихомониазу (УТ) — широко распространенному заболеванию, возбудителем которого является Trichomonas vaginalis — простейший одноклеточный микроорганизм, приспособившийся в процессе эволющии к паразитированию в органах мочеполовой системы человека. Трихомониаз является распространенным заболеванием и занимает первое место среди ИППП. В мировую базу данных поступают сообщения о 170-200 млн случаев трихомониаза ежегодно. Частота инфицирования в развитых странах составляет 2-10%, а в развивающихся странах – 15-40%. Среди больных со смешанной урогенитальной инфекцией носители трихомонад составляют 40-50%, при этом заболевания в 50% случаев протекают бессимптомно. Необходимо учитывать, что трихомонадоносительство приводит к эпидемиологическому распространению возбудителей среди половых партнеров.

В Украине официальный показатель заболеваемости УТ составляет 1263,7 случая на 100 тыс. населения, реальный же показатель — в 5 раз выше и составляет порядка 6% всего населения или 12% сексуально активного населения репродуктивного возраста.

УТ является инфекционно-воспалительным заболеванием мочеполовой системы, вызываемым простейшим одноклеточным паразитом Trichomonas vaginalis. Инфекция передается преимушественно половым путем и может протекать как в виде бессимптомного носительства, так и в клинически выраженных формах. Инкубационный период варьирует от 4 до 28 дней примерно у 50% больных, однако может сокращаться до 1-3 дней. Болезнь не имеет сезонного характера, заболеваемость различных слоев населения во всем мире примерно одинаковая. Трихомониаз является причиной развития ХВЗМПО у 23-40% пациентов, соответственно, будучи распространенным заболеванием, влияет на состояние репродуктивной функции населения и, таким образом, на демографическую ситуацию. Одна из особенностей Trichomonas vaginalis – их исключительная способность к ассоциации с другими возбудителями ИППП, поэтому УТ довольно часто протекает в составе микст-инфекции (вместе с хламидийной, уреаплазменной, микоплазменной инфекциями и гонореей), что затрудняет его лечение и способствует возникновению посттрихомонадных осложнений. Часто трихомонады выполняют роль резервуаров, сохраняя этих возбудителей в неизмененном виде (эндоцитобиоз), а некоторые из них внутри Trichomonas vaginalis даже активно размножаются.

Трихомонада поражает мочеиспускательный канал, семенные пузырьки, предстательную железу. УТ влечет за собой у мужчин следующие осложнения: баланит, баланопостит, уретрит, парауретрит, куперит, эпидидимит, простатит, везикулит, цистит. Trichomonas vaginalis может быть причиной мужского бесплодия. Также известно, что наличие трихомониаза повышает восприимчивость к ВИЧ-инфекции.

Частое отсутствие патогномоничных клинических проявлений УТ, его течение с минимальными клиническими проявлениями ставит лабораторные методы в основу диагностики заболевания. В литературе содержатся самые разные суждения в отношении методов диагностики, что в известной степени дезориентирует практического врача. Выбор методов исследования при обследовании на ИППП зависит от большого количества факторов: анамнестических данных, результатов осмотра, предварительных исследований (нативный мазок), перечня лабораторных исследований, проводимых в клинике, их стоимости, материальных возможностей пациента. Таким образом, выбор методов, алгоритм обследований должны не только соответствовать действующей нормативной базе (протоколы, стандарты), но и быть индивидуальными для каждого пациента. На качество диагностического процесса, безусловно, влияет подготовка пациента и техника забора материала.

Для того чтобы получить более надежные данные, необходимо придерживаться следующих правил:

- отрицательный результат любого исследования не исключает наличие трихомонал:
- исследование полученного материала проводить одновременно всеми доступными методами;
- для оценки использовать не только уретральное отделяемое и секрет предстательной железы, но и осадок свежевыпущенной мочи, секрет бульбоуретральных желез, сперму.

УТ является недооцененной проблемой в области ИППП. В программах контроля над ИППП ему уделяется относительно небольшое внимание. Однако новые данные о его распространенности, ассоциации с неблагоприятными исходами беременности, увеличенным риском заражения ВИЧ и другой патологией создали потребность в усилении мер по контролю над этим заболеванием, важнейшая роль в котором отводится оптимальной лабораторной диагностике.

Трудности клинико-лабораторной диагностики бактериальной инфекции заключаются в наличии одновременно 2-3 и более патогенных возбудителей. Также у мужчин определенную трудность вызывают особенности строения половой системы. При трихомонадном поражении простатического отдела уретры и предстательной железы за счет барьерной функции мембранозного сфинктера не всегда получается выявить возбудителя в экскретах.

С точки зрения морфологии трихомонад увеличилось количество их атипичных форм. Эти формы обладают малой подвижностью и имеют амебоидную или шаровидную форму, что затрудняет бактериоскопическую диагностику. При микроскопическом исследовании принципиально проводить его непосредственно после взятия материала (в пределах 10-20 мин) во избежание снижения или потери подвижности возбудителя.

Сложность лечения ХВЗМПО связана с высокой вирулентностью и устойчивостью возбудителей заболеваний к применяемым в урологической практике антибактериальным препаратам, упорным течением болезни, ослаблением защитных сил макроорганизма.

Требования ВОЗ к антибактериальным препаратам для лечения половых инфекций предусматривают высокую эффективность, низкую токсичность и хорошую переносимость, медленное развитие устойчивости возбудителя к применяемым лекарственным средствам, возможность снижения кратности приема, а также возможность перорального применения.

Качество эффективной и своевременной терапии при трихомониазе во многом влияет на распространение, течение и прогноз заболевания. Успех лечения зависит от правильного индивидуального подбора лекарственного средства, его



С.П. Пасечников

фармакокинетики и фармакодинамики. Неэффективность терапии часто связана с несоблюдением рекомендованного режима лечения или реинфекцией.

Для комплексного лечения ХВЗМПО в амбулаторных условиях рационально использование пероральных антибактериальных препаратов с широким спектром действия. Учитывая широкий спектр возможных возбудителей, в структуру которых, как правило, входят анаэробные микробы, схемы лечения с включением антибиотиков и имидазолов являются наиболее рациональными и апробированными. В эти схемы включаются два, иногда больше отдельных препаратов. Появившиеся в последние годы комбинированные антибактериальные средства позволяют проводить лечение одним препаратом, значительно повышают эффективность терапии, снижают лекарственную нагрузку на организм.

Указанными свойствами обладает комбинированный антибактериальный препарат Орципол, 1 таблетка которого содержит активные вещества: ципрофлоксацин (в форме гидрохлорида) —  $500 \, \mathrm{Mr}$ , орнидазол —  $500 \, \mathrm{Mr}$ .

Ципрофлоксацин активен в отношении грамположительных и грамотрицательных патогенов, включая штаммы, резистентные к пенициллинам, цефалоспоринам и аминогликозидам. К преимуществам ципрофлоксацина относятся благоприятная фармакокинетика; высокий уровень проникновения в предстательную железу; хорошая биодоступность; хорошая активность в отношении типичных, атипичных возбудителей и P. aeruginosa.

Орнидазол — синтетический препарат группы нитроимидазола с антибактериальным (антианаэробным) и противопротозойным действием. Противотрихомонадная активность его обусловлена наличием в молекуле нитрогруппы. Нитрорадикал способен расщеплять нити ДНК трихомонадной клетки. Эффект возникает быстро. Клеточное деление и подвижность клетки прекращаются в течение 1 ч, а сама клетка погибает в течение 8 ч.

Спектр действия Орципола соответствует входящим в его состав орнидазолу и ципрофлоксацину: Staphylococcus spp., Streptococcus spp. (включая штаммы S. pyogenes), Enterococcus spp., Enterobacter spp., H. influenzae, Legionella spp., E. coli, Klebsiella spp., Salmonella spp., Proteus spp., Shigella spp., N. gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Bacteroides fragilis, Clostridium spp., Eubacterium spp., Fusobacterim spp., Peptostreptococcus spp., Peptococcus spp., Gardnerella vaginalis, a также Trichomonas vaginalis.

# Цель работы

Изучить эффективность, безопасность и переносимость препарата Орципол (производства World Medicine), а также его влияние на клиническое течение и лабораторные показатели при лечении XB3MПО трихомонадно-бактериальной этиологии.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отдела воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМН Украины». В него вошел 91 пациент в возрасте от 19 до 54 лет (средний возраст  $-34\pm3,1$  года) с ХВЗМПО, обусловленными УТ. В исследование были включены мужчины, ранее не принимавшие противопротозойные препараты и не принимавшие препараты из группы фторхинолонов в течение предшествующих 30 сут. Также учитывалась чувствительность условнопатогенной микрофлоры к ципрофлоксацину. Клинические проявления заболевания и лабораторные показатели регистрировались до лечения, на 7-10-й день антибиотикотерапии и через 1 мес по окончании лечения.

Диагноз УТ устанавливался на основании анамнеза, клинической картины заболевания, а также лабораторных данных. Лабораторную диагностику трихомониаза и бактериальной обсемененности проводили с помощью:

- бактериоскопии соскоба из уретры;
- бактериоскопии секрета предстательной железы:
- молекулярно-биологического метода (полимеразная цепная реакция, ПЦР) исследования уретрального отделяемого и секрета предстательной железы:
- бактериологического исследования уретрального отделяемого и секрета предстательной железы на Trichomonas vaginalis;
- бактериологического исследования уретрального отделяемого и секрета предстательной железы на условнопатогенную микрофлору.

Всем мужчинам проводили общеклиническое обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий белок, билирубин общий, АЛТ, АСТ).

Также выполнялось ультразвуковое обследование почек, мочевого пузыря. предстательной железы, органов мошонки (при необходимости).

Пациенты с установленным диагнозом ХВЗМПО трихомонаднобактериальной этиологии и их половые партнеры (при согласии) были информированы о характере и особенностях течения заболевания. Всем половым партнерам также было рекомендовано обследование и лечение у гинеколога. Были даны следующие рекомендации: во время лечения исключить половые контакты, использовать барьерные методы контрацепции при половых контактах вплоть до констатации выздоровления обеих партнеров. К полному выздоровлению мы относили клиническое и этиологическое улучшение.

### Резильтаты исследования

По данным наших исследований, установлено, что трихомониаз в ассоциации с другими ИППП наблюдается у 44.0% пациентов, а его формы, смешанные с условно-патогенной микрофлорой, у 87,9%

Спектр возбудителей ИППП был следующим (рис. 1): T. vaginalis – 51; T. vaginalis + Mycoplasma spp. - 7; T. vaginalis + Neisseria spp. -5; T. vaginalis + C. trachomatis - 17; T. vaginalis + U. urealyticum - 1; T. vaginalis + U. urealyticum + C. trachomatis - 5: T. vaginalis + C. trachomatis + Mycoplasma spp. – 4; T. vaginalis + U. urealyticum + Mycoplasma spp. -1.

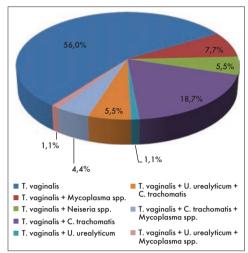


Рис. 1. Спектр возбудителей ИППП

Обращает на себя внимание высокая частота выделения T. vaginalis в ассоциации с C. trachomatis по сравнению с ассоциацией с другими возбудителями. Этот факт можно рассматривать как возможный признак симбиоза указанных микроорганизмов. Полученные результаты указывают на эффективность и необходимость проведения комплексных лабораторных исследований при обследовании мужчин с ХВЗМПО.

При бактериологическом обследовании на условно-патогенную микрофлору выделено 89 культур — у 9 (9,9%)пациентов выявлено два возбудителя, у 11 (12,1%) мужчин условно-патогенная микрофлора в клинически значимой концентрации не определялась.

Культуральным методом были выявлены следующие возбудители: Escherichia coli − 24; Pseudomonas aeruginosa − 2; Klebsiella spp. -3; Proteus spp. -7; Enterobacter spp. -3; Staphylococcus spp. -27; Enterococcus spp. – 18; Streptococcus spp. — 5. Спектр выделенных условнопатогенных возбудителей показан на рисунке 2.

Анализ результатов применения комбинированного антибактериального препарата Орципол в комплексном лечении ХВЗМПО через месяц после завершения курса показал следующий клинический результат (табл. 1).

Под хорошим клиническим эффектом подразумевалось полное устранение симптомов и признаков заболевания. Уменьшение симптомов заболевания и интенсивности жалоб интерпретировалась нами как частичная клиническая эффективность. Под отсутствием эффекта подразумевалось полное сохранение клинических проявлений. Отсутствие клинического результата отметили два пациента, у которых при контрольном лабораторном исследовании были обнаружены атипичные формы трихомонад и повторно у одного высеялся

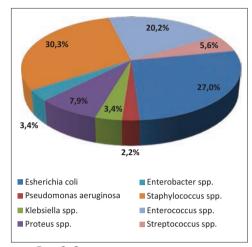


Рис. 2. Спектр условно-патогенных возбудителей

Enterococcus faecalis, a у двух — Escherichia

Результаты бактериологической эффективности препарата Орципол относительно условно-патогенных возбудителей приведены в таблице 2.

Выраженный положительный эффект был отмечен у 81 (91,0%) пациента. Нечувствительными оказались три штамма Escherichia coli, два Staphylococcus spp., по одному Klebsiella spp., Proteus spp. и Enterococcus spp. Также в трех случаях произошла замена возбудителя: Escherichia coli на Staphylococcus, Enterococcus на Escherichia coli и Staphylococcus на Enterococcus. При контрольных обследованиях через 1 мес после проведенного лечения Trichomonas vaginalis обнаружена у 9 (9,9%) пациентов.

Кроме результатов клинико-лабораторных исследований учитывали любые неблагоприятные явления, которые возникли с момента начала лечения.

Побочные эффекты лечения со стороны пищеварительного тракта наблюдались в виде тошноты у 11 (12,1%) больных, металлический привкус во рту – у 3 (3,3%) мужчин, послабления стула — у 5 (5,5%) пациентов. У трех пациентов после курса лечения отмечалось транзиторное умеренное повышение печеночных трансаминаз. Незначительные побочные эффекты, возникшие у некоторых пациентов во время лечения, не требовали отмены препарата.

Орципол хорошо переносится пациентами, препарат не вызывает серьезных побочных реакций и изменений лабораторных показателей.

Применение препарата Орципол в лечении больных ХВЗМПО трихомонаднобактериальной этиологии обеспечивает 91,2% клиническую эффективность.

Эффективность Орципола в отношении эрадикации условно-патогенных возбудителей составляет 91,0%, а по отношению к Trichomonas vaginalis – 90,1%.

Орципол демонстрирует высокую эффективность, переносимость и безопасность в комплексном лечении ХВЗМПО трихомонадно-бактериальной этиологии, что позволяет использовать указанный препарат в клинической практике.

Список литературы находится в редакции.



# Орципол

Ципрофлоксацин 500 мг + Орнідазол 500 мг

КОМБІНОВАНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЕМПІРИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЗМІШАНИХ АЕРОБНИХ ТА АНАЕРОБНИХ

ІНФЕКЦІЙ

- Бактерицидний тип дії
- Висока активність відносно внутріклітинних мікроорганізмів
- Виражений постантибіотичний ефект
- Виготовлений у Франції\*

\*ОРЦИПОЛ. Показання. Лікування змішаних інфекцій, що спричинені збудниками (мікроорганізмами і найпростішими), чутливими до компонентів препарату: захворювання сечостатевої системи: гострий і хронічний пієлонефрит, простатит, цистит, епідидиміт, ускладнені або рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів; захворювання, що передаються статевим шляхом. Протипоказання. Гіпечутливість до похідних фторхінолюнів та похідних нітротинідазолу; епілепсія, розсіяний склероз; ураження центральної нервової системи зі зниженим судомним порогом (після черепно-мозкових травм, інсульту, запальних процесів мозку та мозкових оболонок); вагітність; період годування груддю; препарат не призначають паціентам, яті подовженням інтервалу СТ; з некомпенсованою гіпокаліємісю, паціентам, які приймають протнаритмічні засоби класу Н (зинідни, прокаїнамід) або класу ІІ (зміодром, соталол); патопотічні ураження крові або інші гематопогічні замана застославиме да застославиме да застославиме за застославиме. аномалії; одночасне застосування з тизанідином; тендиніти в анамнезі; у пацієнтів з розривами сухожиль після застосування фторхінолонів в анамнезі; дитячий вік до 3-х років. **Категорія відпуску.** За пецентом. Вирофияк. «ЯАБОРАТОРІЯ БЕЙЛІ-КРЕАТ», Франція. Заявник. «УОРЛД МЕДИЦІЛН», Велика Британія. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №669 від 04.07.2016, Р. ПР МОИЛ 122.1010 В ТОР.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематикі Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



тел.: (044) 495 25 30 / e-mail: info@worldmedicine.ua

Таблица 1. **Клиническая эффективность лечения препаратом Орципол** 

оольных хрэмпо							
Эффективность	Количество больных, абс.	Количество больных, %					
Хорошая	83	91,2					
Частичная	5	5,5					
Отсутствует	3	3,3					
Всего	91	100,0					

Таблица 2. Бактериологическая эффективность лечения препаратом Орципол больных ХВЗМПО трихомонадно-бактериальной этиологии

Вид возбудителя	Количество штаммов	Бактериологический результат, абс. (%)		
		эрадикация возбудителя	замена возбудителя	сохранение возбудителя
Escherichia coli	24	21	1	3
Pseudomonas aeruginosa	2	2	-	_
Klebsiella spp.	3	2	_	1
Proteus spp.	7	6	-	1
Enterobacter spp.	3	3	_	_
Staphylococcus spp.	27	25	1	2
Enterococcus spp.	18	17	1	1
Streptococcus spp.	5	5	-	_
Всего	89	81	3	8

# Современный украинец и секс

17 февраля 2017 года в г. Киеве на базе Института урологии Национальной академии медицинских наук Украины состоялся дискуссионный форум «Сексуальные расстройства глазами мужчин и женщин», посвященный проблемам эректильной дисфункции и преждевременной эякуляции у мужчин. В обсуждении приняли участие ведущие специалисты и практикующие урологи, андрологи, сексологи, эндокринологи, психиатры, гинекологи и семейные врачи.



Среди приглашенных на форум экспертов и специалистов присутствовали президент Ассоциации сексологов и андрологов, генеральный директор Украинского института сексологии и андрологии (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Игорь Иванович Горпинченко; главный научный сотрудник отдела сексопатологии и андрологии Института урологии, врачгинеколог-сексопатолог, доктор медицинских наук Сергей Николаевич Мельников; старший научный сотрудник Института урологии, врачуролог-андролог, кандидат медицинских наук Максим Григорьевич Романюк; главный научный сотрудник отдела сексопатологии и андрологии Института урологии, врач-гинекологсексопатолог, профессор Оксана Васильевна Ромащенко; заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, врач-гинекологрепродуктолог, доктор медицинских наук Ольга Владимировна Горбунова; тренер проекта «Секс-простор», врач-акушер-гинекологрепродуктолог, кандидат медицинских наук Елена Николаевна Гопчук.

Модератором дискуссионного форума выступила автор и ведущая телепроекта «Давай поговорим о сексе» Юлия Бортник.

С целью доведения информации до максимального количества врачей, вне зависимости от их специальности, обсуждение носило научнопопулярный характер, дискуссии отличались живостью, а вопросы и ответы — откровенностью. Нестандартный формат и практическая ориентированность обсуждения стали визитной карточкой форума. Задать вопрос эксперту имел возможность любой участник форума. В ходе мероприятия поднималось множество актуальных вопросов, приведем наиболее интересные и важные из них.

Что сегодня принято считать «нормой» в определении продолжительности полового акта? И является ли проблема преждевременной эякуляции у мужчин все-таки преимущественно психологической, нежели чисто медицинской?



**И.И. Горпинченко.** Преждевременная эякуляция — понятие достаточно относительное и, если говорить о сексологии, — самое неопределенное. Давайте прежде всего вспомним о том, что сексуальное расстройство — это нарушение межличностной адаптации между лицами противоположного пола, делающее половой

акт либо невозможным, либо субъективно неполноценным. Понимая это, вернемся к вопросу преждевременной эякуляции. Все относительно! Если мужчина со «средними параметрами» сексуальности встречается с оргастичной женщиной, то никакого ощущения субъективной неполноценности в этих отношениях не возникнет, даже если половой акт продлится меньше минуты.

В Европе проводится градация между «абсолютной» преждевременной эякуляцией, то есть генетически запрограммированной стабильно короткой (меньше одной минуты), и «относительной», то есть наступившей в жизни мужчины с определенного временного отрезка. От первой страдают около 10-12% пациентов, от второй — около 90%.

Существуют три критерия, которыми можно охарактеризовать преждевременную эякуляцию.

Первый — это время латентного, предэякуляторного периода (которое составляет для «абсолютного» преждевременного семяизвержения около одной минуты, для «относительного» - около трех). Второй – это неспособность мужчины пролонгировать половой акт или удерживать эякуляцию. Третий – общая удовлетворенность продолжительностью и качеством полового акта. Крайне важно понимать, что нельзя сводить указанные критерии исключительно к физиологии. Я убежден, что ключевым моментом в проблеме нарушения межличностной адаптации, приводящей к сексуальным проблемам между партнерами, является психология. Тем не менее физиологические моменты нельзя сбрасывать со счетов, это безусловно. Если уходит любовь – быт «съедает» отношения. Интенсивность половой жизни снижается, эротические эпизоды случаются все реже и реже, а по законам физиологии – чем реже половые акты, тем быстрее семяизвержение. А вот для преодоления этого «физиологического компонента» необходим уже психологический. Так, если межу партнерами есть гармония, достигнутая путем взаимной адаптации, - проблемы преждевременной эякуляции для них не существует! Поэтому можно сказать, что за исключением 10% случаев чистой физиологии, в остальном проблема быстрого семяизвержения носит преимущественно психологический характер.

**Как проблема преждевременной эякуляции вли**яет на женщин, насколько это важно для них и часто ли они готовы поднимать этот вопрос на приеме у гинеколога?



О.В. Ромащенко. Длительное время вопрос сексуального здоровья женщин рассматривался исключительно через призму «мужских проблем» — это было глубоко неверным. Когда мы в Институте урологии стали изучать этот вопрос с точки зрения женщины, то быстро убедились в необходимости такого подхода. Даже

обычный разговор с пациентками об этом уже имеет огромное значение для их психологического и физического здоровья. При этом значительное их число было не готово даже в беседе с гинекологом обсуждать такой непростой для них вопрос, как сексуальная жизнь с партнером.

Около 30% женщин имитируют оргазм. Многие из них хотели бы, чтобы их сексуальные отношения были бы более эмоциональными. Мужчинам, которые по своей природе являются визуалами, нельзя забывать, что женщины, как ни банально, «любят ушами». При этом женщины всегда спешат: в мыслях, после приглашения на чашечку кофе, они уже представляют себя в свадебном платье. И это тоже одна из особенностей женщин, которую мужчины должны принимать во внимание. В конечном счете мужчины и женщины – два разных мира, которые соединяются и создают неповторимый для каждой конкретной пары сценарий. И каждый из таких сценариев имеет право на существование. Поэтому имеющиеся у нас показатели и статистику в вопросах сексуальной жизни следует рассматривать как нечто очень относительное.

В целом сексуальное здоровье женщины — это совокупность большого количества факторов, включающих как физиологические нарушения, так и психоэмоциональные расстройства. Каждая соматически здоровая женщина должна понимать,

что, обращаясь к секундомеру или сантиметру, она обрекает себя на потерю близкого человека, с которым она могла бы иметь прекрасные сексуальные отношения в случае пересмотра отношения к ситуации. Конечно, огромное значение здесь имеет оргастичность женщины, настроенность на эротические отношения со своим партнером, на их неповторимость и уникальность.

Однако помимо абстрактных категорий существует еще и статистика. Мы провели крайне интересное исследование, главным вопросом которого было изменение состояния сексуальной функции женщин в отношениях с партнерами, страдающими преждевременной эякуляцией. Мы убедились, что в течение двух лет у женщин формируется различный спектр сексуальной дисфункции. И в первую очередь речь идет о нарушении желания – одной из самых распространенных сексуальных дисфункций у женщин. На фоне этого, к сожалению, частота гинекологической патологии становится в два раза выше. Таким образом, у некоторой части женщин действительно имеет место нарушение сексуальной функции вследствие преждевременной эякуляции их партнеров.

Высока ли распространенность аноргазмии у женщин и как с этим бороться?



С.Н. Мельников. Проблематика аноргазмии у женщин перекликается с проблемой раннего семяизвержения у мужчин. Повторюсь вслед за уважаемыми коллегами: тот диссонанс, который происходит в отношениях при наличии любых сексуальных дисфункций, является ключевым моментом для определения того, насколько

крепки будут эти отношения; насколько долго партнеры сумеют сохранить между собой чувства любви, взаимопонимания, доверия. Говоря об аноргазмии, я вспомнил об одном из собственных клинических примеров. Ко мне на прием явилась молодая девушка 23 лет, посещавшая меня до этого примерно 6 мес назад. Тогда девушка находилась в отношениях с молодым человеком, и ее визит не был связан ни с какими жалобами на сексуальную дисфункцию или проблемы в половой жизни. Теперь же она заявила о разрыве с прежним партнером и обратилась ко мне, как к врачу-сексологу, с просьбой «подготовки» к новым отношениям.

На вопрос «в чем же дело?» девушка отвечала жалобами на невозможность достигнуть оргазма. За семь лет имеющегося опыта половой жизни она достигала его лишь в сновидениях. В чем же кроются причины проблем у такого рода пациенток?

В последние годы молодые женщины в возрасте до 25 лет все чаще обращаются с жалобами на снижение сексуального желания и аноргазмию. По последним данным, средний возраст начала половой жизни у современных девушек составляет 16 лет. К 21-му году 95% девушек уже имеют сексуальный опыт. Эта статистика очень сильно отличается от подобных данных 20-30-летней давности.

Мне кажется, что природой задумано, что с началом сексуальных отношений лишающаяся невинности девушка не имеет представления о контрацепции, беременеет в счастливом замужестве, рожает, после чего счастливая жена и мать спустя какое-то время начинает испытывать оргазм, который сопровождает всю ее

# **УРОЛОГІЯ**

# до обговорення

дальнейшую сексуальную жизнь. Если же в период начала ранней половой жизни девушка переносит воспалительные заболевания, инфекции, передающиеся половым путем, и прочие соматические заболевания, то все это не проходит бесследно для ее организма. И в том числе — влияет на сексуальную функцию.

Современная молодежь страдает от сокращения схем лечения этих воспалительных заболеваний, что приводит к хронизации процесса. А хронические воспалительные заболевания женской половой сферы и урогенитального тракта становятся причиной развития сексуальной дисфункции у женщин. На сегодняшний день мы все чаще имеем дело со вторичной аноргазмией, которая развивается на фоне воспалительных заболеваний, недолеченных и часто рецидивирующих.

Все эти факторы в итоге приводят к возникновению сексуальной дисфункции. Поэтому в борьбе с аноргазмией очень важна как профилактика женского здоровья, так и правильное половое воспитание. Следует добавить, что сейчас аноргазмия не является наиболее распространенным видом сексуальных дисфункций у женщин — на первое место вышло снижение желания как таковое.

В какой момент и как женщине лучше всего обсудить со своим мужчиной сексуальные проблемы в отношениях?



**Е.Н. Гопчук.** Как говорят — все в мире от женщины. И только здоровая, удовлетворенная женщина может дать своему мужчине достойное, счастливое бытие.

Мы живем в мире, где, выражаясь метафорически, «голова берет верх над телом». К сожалению, зачастую это приводит к тому, что в нашей врачебной

практике мы все чаще встречаемся с «головой», которая не знает, чего хочет тело. Познание себя, познание своей физиологии должно стать неотъемлемой частью базисных знаний каждого. К сожалению, положение дел в этом вопросе все еще оставляет желать лучшего.

Я убеждена в том, что женщина, которая хорошо знает себя, сможет затронуть нужную струну в отношениях с мужчиной. Мы говорим о проблеме преждевременной эякуляции, но прежде чего она преждевременна? Прежде наступления удовлетворения женщины? А должна ли женщина в сложившихся хороших партнерских отношениях при каждом половом акте непременно стремиться достигать оргазма? Конечно же нет. Тем не менее при устойчивых и давно уже сформировавшихся отношениях женщины готовы закрывать глаза на свою неудовлетворенность, «подыгрывать» любимому человеку и имитировать оргазм, как будто стыдясь своего «неудовольствия». Я считаю глубочайшей ошибкой со стороны женщины давать «ложную картинку» происходящего во время начального периода в отношениях. С ее стороны это будет абсолютно медвежьей услугой. Если проблема преждевременной эякуляции есть — о ней надо говорить со своим партнером.

Увы, наши мужчины испорчены обилием порнографической продукции, в которой половой акт, включая процесс достижения женщиной оргазма, далек от действительности. В условиях уже упомянутой мною безграмотности по отношению к своему телу слишком многие мужчины искренне заблуждаются насчет своих женщин и себя самих. Такие мужчины допускают грубейшие промахи в своей сексуальной практике, забывая порой даже о прелюдии. Все это не может не сказаться на качестве половой жизни.

В парах, в которых взаимодействие между телами и душами носит гармоничный характер, огромное значение имеет доверие между партнерами и принятие их.

При этом знаменитые женские терпеливость и терпимость вовсе не означают того, что женщины должны становиться мазохистами, закрывая глаза на отсутствие удовольствия в половых отношениях. Это неизбежно вызывает огромное раздражение и приводит не только к гинекологическим проблемам, но и к развитию онкологической патологии. Поэтому доверительный контакт с партнером необходим. Очень важно вербализировать свои чувства, называть их, открыто говорить об ощущениях со своим мужчиной.

Кроме того, женщине также необходимо работать над собой и с собой, развивать свою интимную и чувственную сферу, потому что наше общество было не приспособлено к эмоциям: нас учили, что эмоции — это слабость, а проявление их является постыдным. Сейчас в этом отношении шоры спали, и женщина может и должна обсуждать интимную жизнь в рамках своих отношений.

Когда же все-таки говорить? Я думаю, что начинать говорить следует до того, как возникла катастрофа. Если женщина хорошо себя знает, то ей легко удастся, образно выражаясь, научить мужчину пользоваться музыкальным инструментом своего прекрасного тела и сыграть на нем удивительную сонату. Женщина не должна стесняться говорить о местах своего тела, которые она считает чувственными, поэтому самое важное – постараться не дожидаться, когда проблема приобретет хронический характер. Если же указанная ситуация произошла, то главная задача для женщины — это донести до своего мужчины информацию максимально тактичным образом, не задевая его чувства. Сильный пол, как известно, мужественен во всем, кроме признания своих сексуальных проблем, и не вовремя сказанное слово может привести буквально к психосоматической кастрации, к травме, которую придется долго и не всегда успешно лечить врачам-сексологам. Правильнее для женщины будет выждать некоторое время, попытаться прочувствовать - можно сейчас что-то говорить или нет? И не следует спешить с выводами: порой случай раннего семяизвержения является лишь следствием сложившихся обстоятельств, не носящих долгоиграющего характера.

От женщины требуется обеспечить правильную, хорошую обратную связь с мужчиной, так, чтобы это привело к обмену опытом и, как следствие, исчезновению причин для жалоб.

**?** Каковы возрастные особенности сексуальной жизни женщин и есть ли они вообще?



О.В. Горбунова. В своей практике, работая с женщинами, а также с супружескими парами, у которых долгое время не было детей, я неоднократно убеждалась в том, что иногда довольно простые вещи являются основой сексуальных проблем. Мой жизненный и профессиональный опыт подсказывает, что

в той же мере, как нам для обеспечения жизнедеятельности необходим кислород, на наличие которого мы не обращаем никакого внимания, столь же необходима и сексуальная гармония в паре — это основа отношений между мужчиной и женщиной. Можно иметь богатый духовный мир, быть интеллектуально развитыми, обладать прекрасным материальным положением, но при этом оставаться глубоко несчастными людьми. Поэтому я считаю, что в гармоничных отношениях необходима здоровая парная сексуальная функция.

Для женщины очень важно понимать свою сексуальную конституцию. Если она сделает это, то никогда не испортит свою жизнь «не теми» отношениями.

Секс и сексуальная жизнь — это как лакмусовая бумажка. Пара начинает встречаться, они влюблены, они очарованы внешностью друг друга, проистекает «медовый месяц» отношений, но самое главное впечатление они могут получить только в момент начала интимных отношений. Если это испытание пройдено, то все в порядке — с этим мужчиной женщина может смело связывать свое будущее. Если же в интимной жизни возникают проблемы — и не важно, является ли их источником мужчина или женщина, то следует предпринять немедленные попытки их разрешить, а в случае неудачи — и вовсе прекратить эти отношения.

А вот когда что-то «ломается» в стабильных, уже сложившихся отношениях, тогда действительно от женщины требуется терпение и терпимость к своему мужчине. И если мы говорим, что во многих «женских болезнях» виноваты мужчины, то верно и то, что только женщина может помочь мужчине избавиться от проблем сексуального характера благодаря любви, такту и пониманию.

Я хочу призвать всех мужчин — не надо бояться разговаривать со своими женщинами! Задавайте им вопросы, не только лишь хвалите и говорите комплименты, но также интересуйтесь, что о вас думает женщина, как вы выглядите в ее глазах? Изучайте друг друга! В этом залог успеха семейной жизни и даже здоровья нации.

# **Существуют ли у преждевременной эякуляции какие-то возрастные особенности?**

И.И. Горпинченко. Длительность полового акта, как и любое сексуальное проявление, имеет свои возрастные особенности. Молодой человек в периоде гиперсексуальности, как правило, сталкивается с эффектом раннего семяизвержения. Это не является признаком какого-либо заболевания, а объясняется энергией молодости, уровнем тестостерона, напряжением спинальных центров. Затем наступает период взрослой сексуальности, когда половые акты упорядочиваются и ведутся с постоянным сексуальным партнером. Половые контакты втягиваются в единый ритм, и длительность сексуального акта зависит исключительно от темперамента конкретной пары.

Когда же мужчины приближаются к «элегантному возрасту», когда секс перестает быть крайне необходимой потребностью, то интенсивность половой жизни снижается, а длительность полового акта увеличивается. Тестостероновая активность и выделения секретов снижаются, и семяизвержение происходит с затруднением.

Происходит в жизни мужчины и такой период, когда наступает так называемый анэякуляторный феномен, когда половой акт длится достаточно долго, а семяизвержение все не наступает.

# **Таким образом воспаления урологического характера связаны с сексуальными расстройствами?**



М.Г. Романюк. Если бы проводилась статистика по карточкам наших пациентов, то, вероятно, мы бы не имели возможности классифицировать заболевания, так как значительная часть украинских врачей-урологов оценивают сексуальные проблемы как следствие хронического простатита. На самом деле это абсолютно не так.

Зачастую постановка такого диагноза вызвана непрофессионализмом и даже корыстными мотивами, из-за чего врач не желает вникать в особенности жалоб своего пациента на проблемы сексуального характера, таких как эректильная дисфункция или преждевременная эякуляция.

На самом деле во многих случаях проблема вовсе не в простатите. Конечно, любой воспалительный процесс в органах малого таза будет ускорять процесс семяизвержения, так как эякуляторный рефлекс осуществляется на уровне крестцового и нижних отделов спинного мозга, которые иннервируют и другие органы малого таза. Любое воспаление, включая, к примеру, и геморрой, и трещины заднего прохода, и воспаление семенных пузырьков, и воспаление предстательной железы, любая импульсация от воспаленного органа включаются в рефлекс эякуляции.

Но как моя, так и мировая врачебная практика показывают, что лишь у 30% из числа обратив-шихся с жалобами на преждевременное семяизвержение пациентов эта проблема обусловлена воспалительными процессами.

Порой это связано с «леностью». Мужчина, который занимается сексом не чаще одного раза в две недели, причем мы говорим об одном единственном половом акте, как правило, «обречен» на преждевременную эякуляцию.

В большинстве случаев лечащему врачу необходимо «достучаться» до такого пациента, чтобы правильно уяснить, в чем именно заключаются причины его сексуальных дисфункций.

К сожалению, формат нашей статьи не позволяет в полной мере изложить хотя бы половину тем и вопросов, затронутых в работе форума. Всех интересующихся мы с радостью информируем о том, что полную видеоверсию разгоревшейся полемики вы можете посмотреть на сайте Института урологии в разделе «Новости». Хочется верить, что такие форумы станут хорошей традицией просвещения и медицинской грамотности в нашей стране.

Подготовил **Роман Меркулов** 



С.П. Пасєчніков, д. мед. н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ; М.В. Мітченко, к. мед. н., ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

# Неспецифічний цистит

Неспецифічний цистит— це запалення слизової оболонки сечового міхура— найпоширеніше захворювання сечовивідних шляхів. Слід констатувати, що серед більшості лікарів здавна існує спрощене ставлення до цієї патології і хибне уявлення про абсолютну безпечність подібного діагнозу. Така думка сформувалася за рахунок поширеності й швидкоплинності гострої форми циститу, вилікувати яку часто з успіхом вдається фахівцям будь-якого медичного профілю. Дійсно, поширеність гострого циститу (ГЦ) серед дорослого населення України у 2015 році становила 354,7 хворих на 100 тис., хронічного циститу— 402,9 хворих на 100 тис. населення. Переважна більшість хворих— це молоді невагітні жінки та жінки у передклімактеричному періоді. У середньому кожен епізод ГЦ у жінок пов'язаний із наявністю симптомів протягом 6,1 дня, обмеженням активності— 2,4 дня, тимчасовою непрацездатністю— 1,2 дня і ліжковим режимом— лише 0,4 дня.

Важливість проблеми ГЦ, окрім поширеності та значних фінансових витрат, полягає у частому розвитку рецидивів захворювання. У 25-50% жінок, які перенесли ГЦ, протягом року розвиваються рецидиви циститу. В чоловіків ГЦ зустрічається дуже рідко (6-8 епізодів на рік на 10 тис. чоловіків віком від 21 до 50 років) і потребує урологічного обстеження у зв'язку з подібністю до інших захворювань урогенітального тракту та необхідністю виключати обструкцію сечових шляхів.

## Етіологія

Більшість форм циститу викликають патогенні мікроорганізми, серед яких переважають грамнегативні бактерії, зокрема Escherichia coli, на частку якої припадає близько 80% випадків захворювання. Staphylococcus saprophyticus — другий за частотою збудник гострого циститу — 11%. Причиною решти випадків захворювання є ентерококи, Klebsiella spp., Proteus spp.

Крім бактеріального циститу за етіологічним чинником виділяють хімічний, променевий, медикаментозний та алергічний цистити.

# Патогенез

У віковий період між 18 та 50 роками цистит приблизно у 50 разів частіше зустрічається у жінок. У більш пізньому віці частота циститу зростає як у чоловіків, так і у жінок, причому співвідношення жінки/чоловіки зменшується.

Цистит ускладнює різноманітні патологічні стани сечових та статевих шляхів і може стати першим клінічним проявом аномалій розвитку, пієлонефриту, сечокам'яної хвороби, пухлин цих органів.

Отже, до патогенетичних факторів виникнення циститу належать:

- наявність патогенних мікроорганізмів;
  - порушення уродинаміки;
- дистрофія, розлади місцевого кровообігу (ішемія) або порушення цілісності стінок сечового міхура;
- порушення ритму сечовипус-кання у жінок;
- інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ).

# Класифікація

За патогенетичним принципом виділяють неускладнений цистит і ускладнений, який виникає як наслідок уже існуючих захворювань або аномалій сечового міхура і статевих органів.

За етіологією цистит поділяють на інфекційний (неспецифічний та специфічний), хімічний, променевий і термічний.

За перебігом виділяють гострий і хронічний, або рецидивуючий, цистит. Хронічний цистит найчастіше  $\varepsilon$  вторинним.

Для хронічного циститу характерно як мінімум 3 рецидиви протягом останнього року або 2 рецидиви впродовж останніх 6 міс.

За поширеністю запального процесу — дифузний (тотальний) і вогнищевий цистит.

За характером і глибиною патоморфологічних змін ГЦ поділяють на катаральний, фолікулярний, геморагічний, виразковий та некротичний; хронічний — на інкрустуючий, поліпозний, кістозний, виразковий та інтерстиціальний.

# Клінічна картина

Головними симптомами ГЦ, як і хронічного у стадії загострення, є часте й болюче сечовипускання, часто з імперативними позивами та ургентним нетриманням сечі, болі в ділянці сечового міхура (лобкова ділянка та промежина) й сечівника. Майже у 40% жінок із ГЦ спостерігається макрогематурія, але цей симптом не розглядають як показник ускладненої інфекції. Інтенсивність болю не завжди відповідає вираженості морфологічних змін слизового шару сечового міхура і залежить від типу вищої нервової діяльності та ступеня підвищення тонусу детрузора.

Під час фізикального огляду спостерігається болючість при пальпації над лоном, у жінок пальпація сечівника через піхву болюча, може бути гіперемований зовнішній отвір сечівника. Наявність вагінальних виділень або іритативних змін зовнішніх статевих органів та піхви класифікує випадок як ускладнений і потребує огляду гінеколога. Геморагічний цистит характеризується наявністю у сечі домішків крові, некротичний – некротизованих фрагментів слизового шару сечового міхура. Ятрогенне походження хімічного й термічного циститів пов'язане із введенням хімічно агресивної рідини (частіше – спиртового розчину йоду) або занадто підігрітої рідини. Променевий цистит виникає внаслідок променевої терапії ділянки тазу.

У чоловіків цистит може бути тільки вторинним і найчастіше є частиною симптомокомплексу гострого простатиту

Для ГЦ у жінок характерна тенденція до частого рецидивування, а також можливість ускладнення висхідним пієлонефритом. Наявність температурної реакції та симптомів інтоксикації свідчить про таке ускладнення або про порушення цілісності слизового та м'язового шарів сечового міхура (виразковий та некротичний цистит).

Некротичний цистит — найбільш тяжка форма ГЦ — зустрічається досить рідко. Його виникнення пов'язане зі здавленням задньої стінки міхура

і судин у поєднанні з інфекцією, введенням у сечовий міхур концентрованих розчинів хімічних речовин. Для цього стану характерним є висока температура тіла, виражена інтоксикація аж до септичного шоку, олігурія, анурія. Сеча мутна, з неприємним запахом, із домішками крові, фібрину, фрагментами слизового шару. При перфорації сечового міхура розвиваються явища сечового перитоніту або тазової сечової флегмони.

### Діагностика

Лабораторне дослідження хворих на цистит включає:

- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі (бактеріурія, лейкоцитурія, еритроцитурія). Лейкоцитурія виявляється в усіх порціях сечі. Відсутність лейкоцитурії ставить діагноз ГЦ під сумнів (за винятком випадків шийкового циститу);
- бактеріологічне дослідження при ГЦ, коли збудники та профілі їх антимікробної чутливості передбачувані, не проводять, при хронічному – воно обов'язкове. Традиційний стандарт для діагностично значущої бактеріурії ≥105 КУО/мл, встановлений понад 40 років тому, не відповідає сучасним практичним вимогам, якщо його застосовувати у випадках гострого інфекційно-запального процесу. Так, майже від 1/3 до 1/2 випадків ГЦ демонструють бактеріурію менше 105 КУО/мл. Отже, для діагностики ГЦ необхідно використовувати критерій ≥105 КУО/мл.

Культуральне дослідження сечі при гострому неускладненому циститі треба виконувати в таких ситуаціях:

- підозра на гострий пієлонефрит;
- симптоми не регресували або повернулися протягом 2-4 тиж після завершення лікування.

Для діагностики циститу застосовують також УЗД – для оцінки стану нирок, сечоводів, сечового міхура і простати. Екскреторну урографію виконують тільки у випадках хронічного циститу й затяжних випадках ГЦ. Цистоскопію проводять лише при хронічному циститі, а також вона показана після регресу симптомів гострого геморагічного циститу. Інструментальні дослідження при ГЦ протипоказані й виконуються тільки при затяжному перебігу запального процесу (понад 2-3 тиж). При ГЦ у жінок обов'язковими є огляд зовнішнього отвору сечівника та вагінальне обстеження. За наявності вагінальних й уретральних виділень, ерозій, гіперемії хворі підлягають обстеженню у гінеколога на ІПСШ. Для жінок із загостренням хронічного циститу обов'язкова консультація гінеколога та обстеження на ІПСШ.



С.П. Пасєчніков

При ГЦ проводять диференційну діагностику з туберкульозом, раком сечового міхура, доброякісною гіперплазією і раком простати, каменем інтрамурального відділу сечоводу, захворюваннями сечівника, міхурово-сечівникового сегмента, дивертикулом сечового міхура, нейрогенною дисфункцією сечового міхура, захворюваннями органів тазу.

Гострий апендицит клінічно може протікати як ГЦ при тазовому положенні червоподібного відростка, коли можуть спостерігатися дизурія, мікрогематурія, незначна лейкоцитурія. Однак гострий неускладнений цистит не супроводжується змінами у формулі крові та лейкоцитозом.

### Лікування

Лікування ГЦ може бути як амбулаторне, так і стаціонарне, спрямоване на ліквідацію низки етіологічних та патогенетичних факторів.

Хворим призначають спокій, молочнорослинну дієту з виключенням гострих приправ, консервів, м'ясних відварів, прийом достатньої кількості рідини (сечогінні трави, чай, мінеральна вода, ягідні морси, киселі). Показані (крім випадків геморагічного циститу) теплові процедури — сидячі ванни, грілка, теплові мікроклізми та спринцювання піхви відварами трав, фізіотерапевтичні процедури.

Симптоматично з метою полегшення проявів хвороби призначають неспецифічні протизапальні препарати — метамізол натрію, диклофенак, декскетопрофен, кеторолак, спазмолітики — дротаверин, екстракт красавки у свічках або комбінації спазмолітиків з аналгетиками.

З урахуванням етіологічної структури збудників ГЦ проводять пероральну антибактеріальну монотерапію, яку розпочинають емпірично. За необхідності взяття сечі для культурального дослідження виконують до початку цієї терапії.

Для жінок високоефективними є короткі курси антимікробних препаратів, що характеризуються низькою вартістю та незначною кількістю небажаних реакцій. Проте необхідно враховувати потенційні додаткові витрати, пов'язані з невдалим лікуванням або рецидивами, що виникають при короткостроковій терапії. Необхідно також зважати на потенційні психологічні аспекти лікування разовою дозою в тому розумінні, що симптоми можуть не регресувати за 2-3 доби, і у хворої може виникнути помилкове враження щодо «недостатності» лікування. Американська та Європейська асоціації урологів розробили рекомендації, що грунтуються на доказах. У висновках наголошується, що хворі реагують на терапію

32

одноразовою дозою менш ефективно, ніж на той самий антибіотик, але застосований довше, хоча доведено, що об'єктивно ефект є рівноцінним. Найбільш вивчений у Європі – препарат бісептол (30 рандомізованих досліджень). Існує положення, що антибіотик є першочерговим для емпіричної терапії тільки тоді, коли відсоток резистентності уропатогенів до нього менший 20%. На жаль, за даними вивчення цього питання у нашому регіоні, резистентність патогенної урофлори до бісептолу набагато перевищує 20%, і тому його використання недоцільне.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (ЄАУ) за 2017 рік для лікування гострого неускладненого циститу в жінок препаратами вибору є пероральне застосування фосфоміцину трометамолу 3,0 г разовою дозою та нітрофурантоїн макрокристалічний по 0,1 г 2 рази на добу протягом 5 діб (ступінь доказовості 1, А). Альтернативними препаратами є пероральні цефалоспорини (наприклад, цефадроксил) по 0,5 г 2 рази на добу протягом 3 діб (ступінь доказовості 1в, В).

Фторхінолони, згідно з рекомендаціями ЄАУ, доцільно застосовувати у випадках рецидивуючого циститу та інших інфекцій сечових шляхів (ІСШ) як етіотропну терапію згідно з антибіотикограмою. Доведено, що фторхінолони еквівалентні бісептолу, якщо призначаються у 3-денному режимі. Доказів ефективності більшого терміну застосування фторхінолонів не існує, проте в клінічній практиці найчастіше для всіх груп антибіотиків використовують 5-14-денну схему. Із фторхінолонів ефективними є: норфлоксацин 0,4 г 2 рази на добу, офлоксацин 0,25-0,5 г 2 рази на добу, левофлоксацин 0,5 г 1 раз на добу. Ефективний також амоксицилін / клавуланова кислота 625 мг 3 рази на добу. Інші бета-лактамні антибіотики менш ефективні (рандомізовані дослідження не проводили).

За відсутності регресу явищ ГЦ протягом 3-8 діб проводять заміну антибіотика або призначають комбіновану антибактеріальну терапію з урахуванням даних антибіотикограми сечі.

Макрогематурію при гострому геморагічному циститі лікують гемостатиками (етамзилат натрію, амінокапронова кислота) переважно в стаціонарних умовах. З метою виключення онкоурологічних захворювань виконують поширене обстеження.

Інстиляції сечового міхура показані тільки при затяжних циститах, для ліквідації залишкових явищ ГЦ, при хронічному циститі, для регенерації слизової оболонки сечового міхура при хімічному, термічному та променевому циститах. Для інстиляцій використовують 2% колоїдний розчин коларголу (для знеболювального ефекту — у суміші з 0,5% новокаїном), лікувальні олії із шипшини, обліпихи, суміш гідрокортизону 2 мл, димексиду 10-20% — 10 мл, новокаїну 0,5% — 10-20 мл.

При некротичному циститі показане раннє оперативне втручання — цистостомія, видалення некротичних тканин із дренуванням паравезікального простору. В післяопераційному періоді проводять постійне зрошення порожнини сечового міхура розчинами антисептиків.

У разі раціональної і своєчасно розпочатої терапії явища гострого катарального циститу регресують у середньому протягом 2-3 діб, більш тяжкі форми — до 2 тиж. Триваліший перебіг захворювання слід розцінювати як затяжний, він потребує додаткового ультразвукового, рентгенологічного, інструментального обстеження, гінекологічного огляду, дослідження передміхурової залози.

Хронічний цистит є ускладненням наявного захворювання сечового міхура, сечівника, нирок та статевих органів (дивертикул, пухлина, камінь, сторонні тіла й нервово-м'язова дисфункція сечового міхура, стриктура сечівника, рак та доброякісна гіперплазія передміхурової залози, простатит, уретрит, хронічний пієлонефрит, туберкульоз), цукрового діабету, опущення піхви, хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів, зумовлених ІПСШ. Клінічні симптоми захворювання такі самі, як і при ГЦ, але виражені менш різко. Під час рецидивів спостерігається класична клініка ГЦ.

Інтерстиціальний цистит — це неінфекційне, неспецифічне запалення сечового міхура. Ця форма циститу виникає у разі поширення запальної реакції на підслизовий і м'язовий шари сечового міхура. Його клініка не відрізняється від такої при класичному рецидивуючому хронічному циститі, крім наявності симптому частої макрогематурії, а також полакіурії, зумовленої зменшенням об'єму сечового міхура.

Вирішальне значення у діагностиці хронічного циститу має цистоскопія, яка може закінчуватися поліфокальною біопсією сечового міхура (фіброз та лімфоцитарна інфільтрація).

Існує дві типові ознаки інтерстиціального циститу: перша — на ранній стадії захворювання виявляють гломеруляції (колоподібні підслизові геморагічні утворення), друга — наявність невеликих розмірів рожевої виразки слизової оболонки (виразка Ханнера), яка при наповненні сечового міхура починає кровоточити.

Медикаментозна терапія загострення хронічного циститу не відрізняється від такої при ГЦ. Велике значення має антибактеріальна терапія. Для лікування хронічного циститу обов'язковим є контроль за флорою сечі та її чутливістю до антибіотиків.

ЄАУ рекомендує також застосування вагінальних естрогенів у постменопаузальних жінок, наприклад свічок Овестин на ніч протягом 10 діб (ступінь доказовості 1в, А), та імуноактивної профілактики, наприклад пероральної вакцини Urovaxon 1 таб. 1 раз на добу протягом 6 міс (ступінь доказовості 1а, А). Коли неантибактеріальна профілактика рецидивів циститу неефективна, застосовують посткоїтальну профілактику разовою дозою антибіотика (ступінь доказовості 2в, В).

Лікування інтерстиціального циститу емпіричне і спрямоване на відновлення глікозаміногліканів слизового шару сечового міхура, інактивацію опасистих клітин, полегшення дизурії та регіонального болю. Різноманітні довгострокові програми консервативного лікування цієї форми захворювання, що включають парентеральне, пероральне та інтравезикальне введення препаратів, на жаль, залишаються малоефективними. У випадку формування виразки

сечового міхура проводять її ендоскопічну електрокоагуляцію.

Для лікування тяжких форм захворювання виконують операцію цистолізису— звільнення стінок сечового міхура від прилеглих тканин. Іншою оперативною методикою  $\varepsilon$  селективна денервація сечового міхура.

У разі прогресування процесу, незважаючи на довгострокове консервативне й органозберігаюче оперативне лікування як термінальний захід, рекомендують цистектомію з одночасним формуванням штучного сечового міхура з ізольованого кишкового сегмента.

### Профілактика

Загальні підходи до профілактики циститу включають:

- ефективне лікування ГЦ;
- своєчасне лікування запальних захворювань статевих шляхів;
- санацію запальних процесів у нирках, сечових шляхах, своєчасне виявлення причин порушення пасажу сечі;
- суворе дотримання правил асептики й антисептики при катетеризації та інструментальному дослідженні сечового міхура.

Виключення факторів ризику виникнення гострої ІСШ у жінок репродуктивного віку:

- більш як 3 статевих контакти на тиждень протягом останнього місяця:
  - новий сексуальний партнер;
  - ІСШ в анамнезі;
  - цукровий діабет;
  - застосування сперміцидів.

Слід пам'ятати, що цистит може бути лише проявом більш складного й небезпечного захворювання. Хворі з рецидивуючим циститом підлягають урологічному обстеженню з метою виключення будь-яких факторів, що його спричиняють. Отже, удавана на перший погляд безпечність діагнозу «цистит» не має провокувати відхилення від принципу, за яким ми лікуємо не хворобу, а хворого.

### Література

- 1. Возианов А.Ф., Люлько А.В. Атласруководство по урологии. Том 3. Днепропетровск: Днепр-VAL, 2001.
- 2. Люлько А.В., Волкова Л.Н., Суходольская А.Е. Цистит. К.: Здоров'я, 1988.
- 3. Пасечников С.П. Мониторинг видового спектра возбудителей инфекций мочевыводящих путей и их чувствительности к антибактериальным препаратам в урологическом отделении / С.П. Пасечников, Н.А. Сайдакова, В.С. Грицай, В.В. Кузнецов // Урологія. 2011. Том 15, № 2. С. 9-16.
- 4. Гострий неускладнений цистит у жінок. Первинна медична допомога / Під ред. С.П. Пасєчнікова // Серія «Бібліотека «Здоров'я України». К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2012. 64 с.
- Bonkat G. Guidelines EAU: guide lines on urological infections / G. Bonkat, R. Pickard,
   R. Bartoletti [et al.]. 2017. 106 p.
- 6. Minardi D. UTI in women: etiology and treatment options / D. Minardi, G. d'Anzeo, D. Cantoro [et al.] // Int. J. Gen. Med. 2011. Vol. 4. P. 333-343.
- 7. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infect. Dis.Clin. North. Am. 2014. № 28. P. 1-13.



# AHOHC

Національна академія медичних наук України ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» ГО «Молоді вчені та спеціалісти інститутів НАМН України м. Харкова» Харківський національний медичний університет

Науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів, присвячена Дню науки

# «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє»

19 травня, м. Харків

Місце проведення: конференц-зал ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України». <u>Початок:</u> 10:00.

Конференція внесена до «Реєстру конгресів, з'їздів, симпозіумів, науковопрактичних конференцій, які проводитимуться в Україні у 2017 році». Робочі мови: українська, російська, англійська.

Реєстраційну форму з поміткою «Конференція» необхідно надіслати до 10 квітня на електронну пошту: molodi.vcheni@yandex.ua.

# Оргкомітет

Болотських Ганна Володимирівна, к. мед. н., голова Ради молодих вчених ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», тел.: +380 (97) 192 99 15.

Нікіфорова Яна Василівна, заступник голови Ради молодих вчених ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», тел.: +380 (68) 611 11 22.

Юшко Костянтин Олексійович, відповідальний за прийом тез та заявок на участь у конференції, тел.: +380 (96) 809 16 67.

Шторх Валерія Всеволодівна, відповідальна за прийом заявок на участь у конференції, тел.: +380 (50) 965 42 48.

A. Jerauld, L. Wormuth, B. Carlson

# Интерстициальный цистит / синдром болезненного мочевого пузыря: новые подходы к терапии

Интерстициальный цистит (ИЦ) или синдром болезненного мочевого пузыря (СБМП), или синдром боли в мочевом пузыре – термины, которые вместе используются для описания хронического изнуряющего состояния, связанного с болью в мочевом пузыре при отсутствии инфекции или других идентифицируемых причин, которое существенно ухудшает качество жизни пациента.

Точная этиология данного синдрома не известна, что приводит к противоречивым тактикам лечения, поэтому главной целью терапии ИЦ/СБМП является облегчение состояния больного и улучшение качества его жизни. Американская урологическая ассоциация (AUA) рекомендует поэтапный подход при выборе вариантов лечения, которые основаны на тяжести симптоматики и особенностях течения ИЦ/СБМП у конкретного пациента.

### История вопроса

Изначально синдром хронической боли в мочевом пузыре назывался «интерстициальным циститом». Однако поскольку нет (подтвержденных двойными рандомизируемыми исследованиями) четких доказательств вовлечения эпителия мочевого пузыря (цистит) в патофизиологию развития данного синдрома, а также не найдено связей с нарушениями в интерстициальной ткани, название не отображает природу синдрома. Двойная аббревиатура ИЦ/СБМП используется исключительно вследствие предыдущих попыток исследователей идентифицировать ИЦ как изнурительное клиническое состояние, включающее в себя группу непрерывных симптомов, вариабельных у разных пациентов. Вышеозначенные факторы и противоречия в определении ИЦ/СБМП не позволяют выработать четкие диагностические критерии и достигнуть консенсуса в подходах к терапии данного состояния (K.J. Propert et al., 2002; P. McDermott,

АÚA определяет ИЦ/СБМП как «неприятное ощущение (боль, давление, дискомфорт), связанное с мочевым пузырем и сопровождающееся нарушениями мочеиспускания продолжительностью более 6 нед при отсутствии инфекции или других идентифицируемых причин» (Р.М. Hanno et al., 2014).

Показатель распространенности ИЦ/СБМП значительно варьирует в зависимости от метода его оценки. Так, недавняя оценка показала, что ИЦ/ СБМП чаще встречается у женщин, чем у мужчин, в соотношении 10:1. Среди взрослых женшин США распространенность этого синдрома составляет от 2,7 до 6,53% (P.M. Hanno et al., 2014). Кроме того, данное состояние чаше диагностируется у представителей европеоидной расы (P. McDermott, 2009). Также установлено, что ИЦ/СБМП часто встречается у пациентов с аллергией, фибромиалгией или синдромом раздраженной толстой кишки (J.O. Clemens et al., 2009).

В 2014 году AUA опубликовала обновленное руководство по диагностике и лечению ИЦ/СБМП. Данное руководство базируется на использовании пошагового метода в диагностике с целью выбора лучших терапевтических вариантов, основанных на индивидуальных характеристиках пациента и тяжести симптомов. При этом подчеркивается, что рекомендуемый подход к лечению ИЦ/СБМП является ориентиром и не должен трактоваться однозначно (Р.М. Hanno et al., 2014).

# Патогенез

На сегодняшний день этиология и патогенез ИЦ/СБМП изучены недостаточно. Существует несколько факторов, ведущих к развитию данного заболевания, и выдвинуто несколько различных гипотез, объясняющих механизмы его развития. При изучении ИЦ/СБМП

были выявлены уротелиальные нарушения, включающие аутоиммунное воспаление как ответ на повышенную экспрессию специфических эпителиальных антигенов, уменьшение слоя гликозаминогликанов (GAG), а также изменения цитокератинового профиля (E. Graham et al., 2006; P. McDermott, 2009).

Как известно, слой GAG защищает эпителий мочевого пузыря от ирритантов — раздражающих веществ, содержащихся в моче; при повреждении этого слоя ирританты взаимодействуют со слизистой оболочкой мочевого пузыря, что приводит к ее повреждению и развитию воспаления. Клинически это проявляется болью, петехиальными кровоизлияниями (гломеруляции), а приблизительно в 10% случаев ИЦ/СБМП развиваются так называемые язвы Гуннера — ограниченные участки повреждения на стенках мочевого пузыря.

Некоторые исследователи полагают, что такие продукты и напитки, как цитрусовые, помидоры, пряная пища и алкоголь, могут ухудшать проявления ИЦ/СБМП. Однако это зависит от индивидуальных особенностей пациента (J.I. Friedlander et al., 2012).

# Клиника

Наиболее распространенным симптомокомплексом при ИЦ/СБМП является усиление дискомфорта при наполнении мочевого пузыря и облегчение после мочеиспускания (Р. McDermott, 2009). Помимо этого могут присутствовать такие проявления, как императивные позывы и болезненность мочеиспускания, увеличение его дневной частоты, никтурия, надлобковая боль и боли в промежности, ощущение спазмов мочевого пузыря и давления в области лобка, диспареуния, макрогематурия, депрессия. Многие пациенты испытывают существенное ухудшение качества жизни, снижение физической активности и трудоспособности как на работе, так и в быту (Р. McDermott, 2009; P.M. Hanno et al., 2014).

# Диагностика

Диагностика ИЦ/СБМП базируется на данных анамнеза, клинического обследования и анализов мочи. При обследовании в первую очередь исключают инфекции и гематурию, поэтому анализ мочи с помощью микроскопии должен проводиться для всех пациентов с подозрением на ИЦ/СБМП. Также следует измерять объем остаточной мочи (Р.М. Hanno et al., 2014).

Для уточнения диагноза не требуется цистоскопия, однако она может быть использована для исключения других патологических состояний и необходима в случае выявления гематурии у пациента. С помощью цистоскопии идентифицируют структурные повреждения или внутрипузырное инородное тело, что позволяет выделить немногочисленную группу пациентов, которым действительно необходим этот метод

обследования и лечения (E. Graham et al., 2006; P.M. Hanno et al., 2014).

Утвержденные алгоритмы обследования, основанные на симптоматике ИЦ/ СБМП, предназначены исключительно для оценки степени тяжести данного состояния и вариантов его клинического течения, что не позволяет провести дифференциальную диагностику с другой патологией. На практике используются несколько шкал, включающих симптоматику ИЦ/СБМП, и опросники, учитывающие оценку вида, характера, частоты и выраженности боли, а также связанный с этим состоянием индекс проблем пациента (Е. Graham et al., 2006; Р. МсDermott, 2009; J.Q. Clemens et al., 2009).

# Варианты лечения

Поскольку этиология и патогенез ИЦ/ СБМП изучены недостаточно и радикального лечения на сегодняшний день не существует, цели и задачи терапии этого состояния направлены на облегчение симптоматики и улучшение качества жизни пациентов.

Метаанализ клинических исследований по изучению ИЦ/СБМП показал отсутствие неизменно эффективного и однозначного метода лечения. Так, в одном из исследований приняли участие пациентки (n= 581), получившие в течение всего периода наблюдения 183 различных метода лечения, ни один из которых не оказался полностью успешным у большинства больных (E. Rovner et al., 2000).

На сегодняшний день терапия ИЦ/ СБМП характеризуется поэтапным подходом с учетом риска развития неблагоприятных эффектов и необходимости инвазивного вмешательства. Подходы к терапии организованы в порядке возрастания факторов риска и тяжести состояния пациента (табл. 1). При переходе с одного этапа лечения на следующий клиницисты должны руководствоваться необходимостью применения более сложного метода лечения в случае, когда менее рискованный оказался неэффективным (Р.М. Hanno et al., 2014).

## Первая линия терапии

Первоначальное лечение должно базироваться на тяжести симптоматики, заключении врача и предпочтениях пациента. Самим пациентам следует консультироваться с врачом по обоснованным ожиданиям относительно результатов назначенного им лечения (Р.М. Hanno et al., 2014).

Варианты терапии первой линии включают обучение пациента, самообслуживание, поведенческую модификацию, общую релаксацию и управление стрессом, а также обезболивание.

Обучение пациентов приобретает особенно важное значение в силу того, что ни один из доступных вариантов лечения не был признан достаточно эффективным для большинства больных. Поиск и изучение наиболее приемлемого варианта лечения для контроля симптоматики ИЦ/СБМП (включая комбинированную терапию) может потребовать достаточно времени и затрат, поэтому обучение самоконтролю функции мочевого пузыря имеет первостепенное значение (Р.М. Hanno et al., 2014).

Важными пунктами обучения являются разработка поведенческих модификаций у пациента и навыков самопомощи. Они могут включать изменение объема и/или концентрации мочи путем увеличения или, наоборот, ограничения потребления жидкости; местное применение

Таблица 1. <b>Поэтапный подход к лечению ИЦ/СБМП</b>			
Лечение	Варианты		
Первая линия	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
	Общее расслабление		
	Обезболивание		
	Обучение пациентов		
	Самопомощь / поведенческая модификация		
Вторая линия			
	Методы физической и мануальной терапии		
	Перорально: амитриптилин, циметидин, гидроксизин, ППС (пентозанполисульфат)		
	Интравезикально: диметилсульфоксид (ДМСО), гепарин, лидокаин		
	Обезболивание		
Третья линия			
	Цистоскопия под анестезией с гидродистензией		
	Обезболивание		
	Лечение язв Гуннера		
Четвертая линия			
	Интрадетрузорная инъекция ботулинического токсина А		
	Нейромодуляция		
	Обезболивание		
Пятая линия			
	Циклоспорин А		
	Обезболивание		
Шестая линия			
	Отведение мочи с/без цистэктомии		
	Обезболивание		
	Замещающая цистопластика		

УРОЛОГІЯ огляд

тепла или холода в области промежности или проекции мочевого пузыря: необходимо избегать продуктов раздражающего действия (этого можно достигнуть путем элиминационной диеты); рекомендуется использование безрецептурных средств, таких как нутрицевтики, глицерофосфат кальция и т.п.). Также полезно использование различных медитативных и других практик, направленных на лостижение самоконтроля, расслабление мышц тазового дна и тренировку мочевого пузыря (P.M. Hanno et al., 2014). Результаты исследований Национального института диабета, заболеваний органов пищеварения и почек (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK) продемонстрировали эффективность вышеозначенных методов обучения пациентов с ИЦ/СБМП, особенно тех, кому не помогли другие варианты лечения. В одном из исследований (n=136) было показано достоверно значимое улучшение состояния пациентов с ИЦ/СБМП после завершения программы обучения по сравнению с контрольной группой (H.E. Foster et al., 2010).

Другим вариантом первой линии терапии могут быть йога, акупунктура, гипноз, общее расслабление и управление стрессом, однако первые три метода продемонстрировали переменные результаты (Р.М. Hanno et al., 2014).

## Вторая линия терапии

Варианты лечения при второй линии включают соответствующие методики физической и мануальной терапии, препараты для перорального применения (табл. 2), такие как амитриптилин, циметидин, гидроксизин или пентозанполисульфат (ППС); интравезикулярную терапию с использованием диметилсульфоксида (ДМСО), гепарина или лидокаина, а также обезболивание (Р.М. Hanno et al., 2014).

Амитриптилин. В одном из клинических исследований сообщалось о пероральном применении амитриптилина - трициклическом антидепрессанте, который был эффективнее плацебо при постепенном увеличении ежесуточной дозы от 25 до 100 мг в течение нескольких недель при условии его переносимости. Амитриптилин показал клинически значимое уменьшение интенсивности болевого синдрома по сравнению с плацебо (р≤0,01). Наиболее частыми побочными эффектами применения амитриптилина были антихолинэргические (седативное действие, тошнота, сонливость), которые наблюдались у 92% пациентов в основной группе и у 21% в группе плацебо (A. van Ophoven et al., 2004).

В случае использования трициклических антидепрессантов для лечения ИЦ/СБМП необходимо начинать с минимальной дозы, которую постепенно

увеличивать в течение нескольких недель для получения терапевтического эффекта (P.M. Hanno et al., 2014).

Циметидин. В одном из рандомизируемых плацебо-контролируемых двойных исследований применение блокатора Н2-гистаминовых рецепторов — циметидина — по 400 мг дважды в сутки в течение 3 месяцев было признано статистически значимым (по сравнению с плацебо) для уменьшения болевого синдрома и снижения частоты никтурии (R. Thilagaraiah et al., 2001).

Результаты двух других обсервационных исследований по изучению применения циметидина в дозе по 300 мг дважды или по 200 мг трижды в сутки продемонстрировали клинически значимое улучшение симптоматики у 44 и 57% пациентов соответственно. При этом каких-либо значительных побочных эффектов не наблюдалось (P. Seshardi et al., 1994; P. Dasgupta et al., 2001). В целом имеется недостаточное количество результатов долгосрочных наблюдений применения циметидина для лечения ИЦ/СБМП, однако на сегодняшний день хорошо изучена возможность его взаимодействия со многими другими лекарственными препаратами.

Гидроксизин. Данные по применению гидроксизина для лечения ИЦ/СБМП достаточно противоречивы. Проведенное рандомизированное контролируемое исследование показало, что по прошествии 6 месяцев лечения 23% пациентов в группе гилроксизина испытывали клинически значимое уменьшение болевого синдрома и частоты мочеиспускания по сравнению с 13% в группе плацебо. При этом применение начальной суточной дозы 10 мг с постепенным ее увеличением в течение нескольких недель до 50 мг в сутки не показало статистически значимой разницы в состоянии пациентов. Клиническое улучшение наблюдалось при стартовой суточной дозе гидроксизина 25 мг с постепенным ее увеличением в течение нескольких недель до 75 мг в сутки. Результаты данного исследования продемонстрировали улучшение урологической симптоматики у 92% пациентов, хотя у них и встречались аллергические проявления вследствие реакции на гидроксизин (G.R. Sant et al., 2003).

В целом неблагоприятные эффекты применения гидроксизина (слабость, сонливость) не были серьезными. Гидроксизин рекомендуется пациентам с бессоницей из-за никтурии, так как седативный эффект этого препарата в данном случае может оказаться полезным (Т.С. Theoharides, 1994).

ППС. Пентозанполисульфат является наиболее изученным препаратом для лечения ИЦ/СБМП. Он обладает антикоагулянтными и фибринолитическими

Таблица 2. Пероральные препараты, используемые для лечения ИЦ/СБМП Побочные Фармацев-Одобрено/не Препарат Дозировка эффекты одобрено FDA тический класс 25-100 мг/сут, постепенно увеличивая Сонливость Амитриптилин Не одобрено антидепрессанты дозу в течение тошнота нескольких недель Головокружение, сонливость возможность Блокаторы H<sub>2</sub>-300-400 мг 2 р/сут Не одобрено взаимодействия Циметидин гистаминовых или по 200 мг 3 р/сут с другими рецепторов лекарственными средствами 10-75 мг/сут, Слабость. Антигистаминные постепенно увеличивая сонливость, Не одобрено Гидроксизин препараты дозу в течение ощущение сухости нескольких недель во рту Алопеция, диарея, 300 мг/сут тошнота, головная ППС GAG (1 капсула 100 мг Одобрено боль, диспепсия, 3p/cyt) боль в животе. сонливость

свойствами, а его механизм действия основан на восстановлении GAG-слоя, создании буфера и контроле клеточной проницаемости. Эти факторы служат препятствием для контакта ирритантов, которые содержатся в моче, со стенками мочевого пузыря.

ППС является единственным пероральным препаратом для лечения боли в мочевом пузыре и дискомфорта при ИЦ/СБМП, который был одобрен FDA. Также ППС имеет самый высокий уровень доказательств из-за наибольшего числа провеленных исслелований, в которые вошли более 500 пациентов. Следует отметить, что хотя клинические исследования были достаточно высокого качества, они продемонстрировали противоречивые результаты (Р.М. Наппо et al., 2014). Например, в одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (n=155) 38% пациентов, получавших ППС по 100 мг трижды в сутки в течение 3 месяцев, и 18% из получавших плацебо отметили достоверное (р=0,00%) уменьшение боли в мочевом пузыре. Однако еще одно рандомизированное контролируемое исследование не выявило значимых различий в суммарном количестве симптомов между ППС (200 мг дважды в сутки в течение 4 месяцев) и плацебо; обе группы испытуемых имели одинаковые показатели клинически значимого vлучшения симптоматики − 56 и 49% соответственно (М. Holm-Bentzen et al.,

Рекомендуемая доза ППС составляет 100 мг 3 раза в сутки, и для облегчения симптоматики при ИЦ/СБМП может понадобиться от 3 до 6 месяцев приема препарата. ППС обладает благоприятным профилем безопасности, что делает его препаратом выбора для пациентов, у которых есть противопоказания к применению амитриптилина и блокаторов гистаминовых рецепторов (циметидин, гидроксизин). К сожалению, в настоящее время ППС недостаточно доступен для всех пациентов из-за более высокой (по сравнению с другими пероральными препаратами для лечения ИЦ/СБМП) стоимости и отсутствия генериков, как в случае с трициклическими антидепрессантами

Интравезикальная терапия. Согласно рекомендациям AUA внутрипузырные инстилляции лекарственных средств являются еще одним вариантом второй линии терапии ИЦ/СБМП. Для этой цели используются ДМСО, гепарин или лидокаин. Введение препаратов непосредственно в мочевой пузырь позволяет лобиться необходимого терапевтического эффекта, создавая высокую концентрацию лекарственного средства с низким риском развития системного побочного действия. Недостатками этого варианта лечения являются его высокая стоимость, риск инфицирования и боль при периодической катетеризации (P. McDermott, 2009).

ДМСО является единственным препаратом для интравезикального введения, который был одобрен FDA. Считается, что его благоприятное действие обусловлено противовоспалительным и аналгетическим эффектами. Препарат также способствует расслаблению гладких мышц и торможению активности тучных клеток. ДМСО часто вводится в составе коктейля, содержащего гепарин, бикарбонат натрия, топический кортикостероид и/или лидокаин. Катетер вводят в мочевой пузырь, пропускают ДМСО через катетер и выдерживают 10-15 минут до естественного опорожнения мочевого пузыря (Р.М. Hanno et а1., 2014). Примерный состав интравезикального коктейля: ДМСО 50% - 50 мл, гидрокортизон 100 мг (5 мл), гепарина сульфат 10000 единиц (10 мл) и бупикваин 0.5% - 10 мл (К. Stav et al., 2012).

Процедуры обычно проводятся каждые 1-2 недели в течение 6-8 недель с повторением курса по мере необходимости (Р.М. Hanno et al., 2014).

Контроль болевого синдрома. Боль имеет важное значение, определяющее качество жизни пациента, поэтому варианты обезболивания следует постоянно оценивать. Если контроль боли при ИЦ/СБМП затруднен, следует применять междисциплинарный подход.

В том случае когда пациент испытывает приступы боли, необходимо рассматривать более агрессивную схему обезболивания. Целью такой схемы является значительное облегчение состояния пациента без развития побочных эффектов от применения обезболивающих препаратов. Для этого используются мочевые аналгетики, НПВП, аспирин, наркотические и ненаркотические лекарственные средства для купирования хронической боли (Р.М. Hanno et al., 2014). В состав мочевых аналгетиков входят феназопиридин и мефенаминовая кислота, поэтому использоваться они могут коротким курсом, чтобы не спровоцировать нарушение функций печени и почек.

Пациентам, испытывающим острые приступы боли в мочевом пузыре, рекомендовано внутрипузырное введение лидокаина с гепарином и/или бикарбонатом натрия. Поскольку данный метод лечения требует катетеризации мочевого пузыря, его следует применять только у пациентов, для которых другие приемы обезболивания оказались неэффективными (Р.М. Наппо et al., 2014).

# Третья-шестая линии терапии

Третья линия терапии ИЦ/СБМП рассматривается в том случае, когда первая и вторая линии не дали ожидаемого результата. Для этих целей применяется цистоскопия под кратковременной анестезией, гидродистензия с низким давлением, лечение язв Гуннера (в случае их обнаружения) и обезболивание (Р.М. Hanno et al., 2014).

Варианты лечения четвертой линии включают инъекции ботулотоксина А в мышцы мочевого пузыря, нейромодуляцию и обезболивание. Следует помнить, что ботокс может вызывать значительные неблагоприятные эффекты, включающие задержку мочи и болезненное мочеиспускание.

Нейростимуляция является неэффективной при болях, однако может снизить императивность позывов и частоту мочеиспусканий.

Пятая линия терапии ИЦ/СБМП включает циклоспорин A и обезболивание, а вариантами шестой линии являются отведение мочи с/без цистэктомии, обезболивание и цистопластику (P.M. Hanno et al., 2014).

# Резюме

Терапия ИЦ/СБМП представляет определенные сложности вследствие изменчивости симптомов и отсутствия данных об этиопатогенезе состояния.

Рекомендации AUA по терапии ИЦ/ СБМП содержат начальные положения, которые являются отправной точкой, однако для каждого пациента лечение должно быть индивидуальным.

Обучение является ключевым методом как для медицинских работников, так и для пациентов; это способствует разумным ожиданиям от результатов лечения.

Лечение ИЦ/СБМП должно осуществляться поэтапно с применением как фармакологических, так и нефармакологических вариантов.

US Pharmacist. 2016; 41 (9): 29-33.

Референтный перевод с англ. **Наталии Поздняковой** 



В.В. Спиридоненко, к. мед. н., ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

# Хронічний калькульозний простатит: етіологія, патогенез, діагностика та сучасні методи лікування

Діагноз «хронічний простатит» (ХП), зважаючи на значну поширеність серед різних вікових категорій чоловіків у світі, є одним із найактуальніших, оскільки становить надзвичайно гостру соціальну проблему. Відсутність широкомасштабних епідеміологічних досліджень, відкриті питання класифікації та дискусії з приводу лікування й профілактики різних форм ХП не сприяють вирішенню цієї проблеми [1]. Утім, у світі існує безліч факторів, що впливають на зростання статистики захворювання на ХП. Серед них, зокрема, — урбанізаційні процеси, потужні соціальні стреси, зростання відсотка вроджених вад, збільшення рівня статевих інфекцій, перегляд статевих уподобань у соціумі, підвищення рівня статевої свободи, низький імунітет тощо.

Спочатку ХП вважали суто інфекційним захворюванням і розглядали як результат гострого простатиту при несвоєчасному його лікуванні (W.T. Belfield et al., 1893; А.С. Drummond et al., 1941; Н.Ј. Соорег et al., 1946 та ін.) або ослабленні резистентності організму хворого (R.E. Cumming et al., 1938; R.O. Roberts et al., 1997; R.W. Alexader et al., 1997 та ін.).

На підставі результатів нових досліджень розвитку бактеріальної теорії простатиту було встановлено провідну роль специфічних збудників (хламідій, мікоплазм, уреаплазм та інших інфекцій) у виникненні деяких захворювань простатовезикулярного комплексу (В.А. Молочков, І.І. Ільїн, 1998; І.І. Дерев'янко та співавт., 2000; І. Krhen et al., 2002; F. Guercini et al., 2002).

Згодом з'явилися роботи, присвячені вивченню ролі порушень місцевого кровообігу, імунодефіцитних станів, андрогенної недостатності, розладів вегетативної нервової системи в патогенезі хронічного запального процесу в простатовезикулярному комплексі, що стало підгрунтям до більш глибокого вивчення абактеріального простатиту.

Класифікації простатиту представлені різними науковими школами. Наразі на теренах СНД використовують класифікації О.Л. Тиктинського (1990), М.О. Лопаткіна та В.Г Горюнова (1998), тим часом закордонні вчені працюють із класифікацією за G. Drache, E. Meares, W. Fair i T. Stamey (1978); класифікацією за E.M. Meares (1992), а також класифікацією, яку було запропоновано Національним інститутом здоров'я США (1995) [1]. Утім, наявні класифікації постійно доповнюються, і в більшості країн діють національні стандарти лікування, які спираються у тому числі й на регіональні класифікації, які здебільшого відповідають визнаному світовому модусу. Представники вітчизняної наукової школи (І.І. Горпинченко і співавт.) сформулювали одну з діючих класифікацій, що лягла в основу моделі Національного стандарту з лікування ХП в Україні

Існування такої форми XП, як «калькульозний простатит» (КП), – давно відомий факт, тому ця нозологія існує в усіх наявних класифікаціях. Нового поштовху до реалізації діагностичних та лікувально-профілактичних засобів КП отримав при набутті широкого застосування такого променевого методу діагностики, як ультразвукове дослідження (УЗД). Саме скринінгові масштаби УЗД сприяли відкриттю існування значної кількості безсимптомних (інцидентальних) форм калькульозного процесу в передміхуровій залозі. Подальші діагностично-лікувальні заходи з цього приводу набувають значної різноманітності, часто базуються на застарілих поглядах щодо зазначеного процесу, з ігноруванням закономірного патоморфозу патології, впливу екопатологічного чинника та невідповідності розробленим національним стандартам.

КП — форма ХП, що супроводжується формуванням конкрементів (простатолітів) у вивідних протоках (або паренхімі) передміхурової залози різного генезу [1, 12].

Формування КП, як правило, спричиняє хронічний бактеріальний простатит — стан, що характеризується періодично рецидивуючою інфекцією сечових шляхів (переважно грамнегативні патогени або їхні міксти з трихомонадами) [8], із персистенцією бактеріального пулу в секреторній системі простати, незважаючи на численні курси антибактеріальної терапії. У зв'язку з цим КП часто вважають його ускладненням.

У патогенезі ХП розглядають такі шляхи проникнення бактеріальної інфекції, як висхідний уретрогенний, нисхідний, лімфогенний, гематогенний. Завдяки потраплянню високовірулентних штамів уропатогенів, що утворюють бактеріальні плівки на слизовій оболонці, потрапляють субепітеліально або інокулюються у вогнищах інфекції, виникають первинні вогнища запалення [14]. Осередками останніх вважають лакуни уретри, парауретральні залози, аномалійні простатичні ацинуси та інші анатомічні локуси. Перебіг запалення у вигляді різних фаз, їх швидкий плин або навпаки – пролонгованість часто є відображенням індивідуальних рис місцевого гомеостазу, з певними особливостями імунітету на слизовій та індивідуального мікробного пейзажу бактеріальних коменсалів [13]. Згідно з науковими джерелами існує декілька теорій патогенезу бактеріального запалення в простаті як промотору КП: теорія інтрапростатичного рефлюксу, теорія секреторної дисфункції та імунна теорія. Нерідко поєднання останніх факторів і становить основу патогенезу КП.

Різниця у дренуванні простатичних протоків, порушення функції нейрорецепторного апарату протоків разом із мікроциркуляторними порушеннями спричиняють поглиблення секреторної дисфункції з формуванням щільних мас поліморфного складу (епітелій, фібрин, продукти деградації епітелію, білкові та кристалічні фрагменти), з яких формуються депозити, які згодом збільшуються. Такі утворення можуть бути екзогенними або ендогенними, а структура дає змогу швидко їх колонізувати інфекційним агентам. Слід зауважити, що до таких умов часто додається потужний прозапальний фактор у вигляді лейкотрієнів, простагландинів, гідроперекисних сполук та продуктів обміну речовин (сечова кислота, її сполуки, оксалати

Упровадження широкого використання терміна «калькульозний простатит» відбувається досить повільно. Згідно з теоретичними настановами та практичним досвідом формулювання такого діагнозу має базуватися на відповідному анамнезі й з ознаками рецидивного перебігу бактеріального (іноді абактеріального) процесу протягом певного

часу, а також на відповідних скаргах [9]. Ступінь виразності симптомів у пацієнтів із каменями передміхурової залози доцільно оцінювати за так званою шкалою оцінки симптомів ХП (NIH-CPSI).

Велике значення також має коректність верифікації зазначеного діагнозу, яка значною мірою залежить від вибору променевого методу дослідження (УЗД трансабдомінальне, трансректальне; магнітно-резонансна томографія — МРТ тощо), на який головним чином і спирається практичний лікар, встановлюючи діагноз. Нехтування цим правилом, відсутність даних інших методичних технологій (цитологічний, бактеріологічний, імунологічний, біохімічний методи), а також відсутність клінічних даних (стосовно інцидентальних випадків установлення діагнозу) не сприяє адекватній верифікації зазначеної па-

Багато хто з дослідників вважають, що формування простатичних конкрементів відбувається виключно в сечі, а інтрапростатичний рефлюкс сприяє проникненню їх до ацинарних протоків із подальшим збільшенням і утворенням обструкції з хронічним тазовим болем [5]. Однією з особливостей КП вважають також і те, що у випадку мікробіологічного дослідження рівень контамінації простатичних конкрементів у кілька разів вищий, аніж у поряд розташованій простатичній тканині. Така висока імпрегнація уропатогенами створює умови до рецидивуючого перебігу запального процесу в передміхуровій залозі. У ролі таких уропатогенів часто виступають так звані статеві інфекції – трихомонади, мікоплазми, уреаплазми, хламідії, гарднерели, хоча умовно-патогенна флора усе ж таки домінує.

УЗД не завжди може верифікувати справжні конкременти від так званих «кальцинатів», що морфологічно являють собою вогнища запалення у тканині в стані інволюції з імпрегнацією солями кальцію. Часто такі стани є випадковою знахідкою під час проведення УЗД у молодих чоловіків, хоча вони наявні в усіх вікових групах. Формування конкрементів у протоках простатичної залози відбувається також і при гіперплазії простати, хоча у більшості осіб це є ознакою попереднього запального процесу, на який нашаровуються гіперпластичні процеси.

Морфологічним ядром для конкрементів простати вважають амілоїдні тільця, злущений епітелій протоків, які поступово «обростають» фосфорнокислими, сечовими, оксалатними або вапняними солями. Камені передміхурової залози залягають у кістознорозтягнутих ацинусах або у вивідних протоках. Простатоліти мають жовтуватий колір, сферичну форму, різну величину (в середньому від 2,5 до 4 мм); можуть бути поодинокими або множинними. За своїм хімічним складом конкременти передміхурової залози є ідентичні каменям сечового міхура.



В.В. Спиридоненко

### Клінічні ознаки КП

Часто клінічні ознаки КП не відрізняються від таких при загостренні ХП. Домінують скарги на відчуття тупого болю у промежині, що має постійний, ниючий характер, відчуття «чужорідного тіла», з ірадіацією в яєчки та у низ живота. Характер болю може змінюватися, проте класичними вважають постійні ниючі болі у промежині, паху, крижах, що віддають у статевий член, яєчки, калитку і внутрішню частину стегон. Вони можуть посилюватися під час тряскої їзди, сидіння, стояння, ходьби, дефекації, статевих контактів тощо.

Іноді болі швидко зростають до так званих «простатичних кольок» — різних нападів гострого болю, з ірадіацією у меатус, голівку статевого члена та уретру. Найчастіше такі кольки швидко минають, однак є нестерпними. Слід зазначити, що «простатичні кольки» можуть траплятися і в осіб без патології передміхурової залози, характеризуючи відповідний рівень її метаболізму (індивідуальний біохімізм секрету ацинусів та вихідних протоків).

До больового синдрому завжди додається дизурічний синдром (синдром нижніх сечових шляхів – СНСШ), що вказує на подразнення простатичного відділу уретри через запалення або надходження каменя через структури простатичної маточки. Характеристики СНСШ досить різні, найчастіше це полакіурія, виразність якої є варіабельною, з денними епізодами. Спостерігаються скарги на підтікання сечі після завершення мікції, що характеризує перманентну сфінктерну дисфункцію. У разі калькульозної обструкції простатичного відділу уретри дизурія набуває характеру странгурії, з частими, іноді безперервними неконтрольованими епізодами сечовиділення (так звані хибні позиви до сечовипускання), але це трапляється нечасто. Однією з ознак може буди дефекаційна простаторея з наявністю еритроцитів та сольових фрагментів.

Іще одним супутнім блоком симптомів є порушення еректильної функції, яке має вторинний генез і прямо пов'язане з дисфункцією рецепторного апарату передміхурової залози, патологічна імпульсація якого спричиняє перманентні розлади в симпатичних механізмах кавернозного забезпечення ерекції.

Симптоми лихоманки з субфебрилітетом супроводжують КП при обтяженні бактеріальним чинником, з підвищенням температури тіла ввечері протягом кількох днів. Спостерігаються клінічні випадки, коли поява субфебрилітету

# УРОЛОГІЯ ПОГЛЯД ФАХІВЦЯ

на тлі КП стає одним із стійких симптомів навіть за повної компенсації запального процесу, що може свідчити про патологію терморегуляції, із супутньою соматичною (вегетосудинна дистонія тощо) або нервово-психічною (соматоформна вегетативна дисфункція) патотогісю

Класичним симптомом, що є супутнім КП, вважається наявність крові у секреті простати після масажу, а також гемоспермія, хоча це потребує верифікації із звичайним запаленням (гострим або загостренням хронічного), специфічним запальним процесом (туберкульоз) або неопластичним захворюванням (рак простати). Однією з традиційних ознак КП більшість авторів вважають симптом крепітації в тканині простати під час проведення inspection per rectum.

Единим вірогідним клінічним проявом КП, напевно, є факт виділення каменя хворим з відповідними симптомами, за умов верифікації сучасними променевими (або ендоскопічними) ме-

### Принципи діагностики КП

Для встановлення діагнозу КП потрібна консультація фахівця-уролога (андролога), оцінка наявних скарг, фізикальне та інструментальне обстеження пацієнта. Під час проведення ректального пальцевого дослідження простати пальпаторно може визначатися її горбиста поверхня, а також своєрідна крепітація між конкрементами. За допомогою трансректального УЗД передміхурової залози камені виявляють у вигляді гіперехогенних утворень із чіткою (або без неї) акустичною доріжкою [11]; уточнюють їхню локалізацію, кількість, розмір і структуру. Іноді для виявлення простатолітів використовують спіральну комп'ютерну томографію (СКТ) та МРТ простати, а популярну раніше оглядову урографію наразі не застосовують. Екзогенні конкременти діагностують при СКТ із контрастним підсиленням.

Інструментальне обстеження пацієнта з КП доповнюється лабораторною діагностикою: дослідженням секрету простати, бактеріологічним засівом виділень з уретри та сечі, дослідженням за методом полімеразної ланцюгової реакції зіскрібка на статеві інфекції, біохімічним аналізом крові та сечі, визначенням рівня простатспецифічного антигену, біохімією сперми, мікробіологічним дослідженням еякуляту тощо [10].

Сучасними у діагностиці простатиту вважають визначення маркерів місцевого імунометаболічного гомеостазу, що свідчать про значні порушення у ланці вільнорадикального окислення, з надмірним умістом вільних радикалів та гідроперекисів, що виникають як результат запальної ішемії та здатні підсилювати перебіг запалення, таким чином формуючи хибне коло. Зазначені зміни не сприяють відновленню показників місцевого гомеостазу, проте пригнічують місцевий імунітет, знижуючи рівень секреторних імуноглобулінів та спричиняючи підвищення експресії уропатогенів на поверхні слизових із формуванням патологічного мікробного пейзажу та утворенням біоплівок [13]. Розвиток клінічної імунології та активне дослідження показників імунітету в хворих на ХП сприяло виникненню аутоімунної теорії ХП (R.B. Alexander et al., 1997; A.C. Donadio et al., 1997).

Під час проведення обстеження КП диференціюють від доброякісної гіперплазії, туберкульозу й раку передміхурової залози, хронічного бактеріального й абактеріального простатиту. При КП, що не є асоційованим із гіперпластичними процесами в простаті, об'єм передміхурової залози і плазмовий рівень простатоспецифічного антигену залишаються у нормі [1, 3].

Методи обстеження:

- огляд передміхурової залози пальцем через задній прохід;
- ТРУЗД (УЗД) з доплерометрією улин [11]:
- судин [11];
   MPT або СКТ (з/без контрастування);
- аналіз секрету передміхурової залози цитологічний;
- аналіз секрету передміхурової залози біохімічний;
- аналіз секрету передміхурової залози мікробіологічний;
- аналіз секрету передміхурової залози імунологічний:
- простатоспецифічний антиген;
- транспорт солей (кліренси урату, оксалату, кальцію, фосфату);
- петрографічне дослідження каменя (кількісне та якісне);
- мікробіологічне дослідження ка-
- меня;
   аналіз ДНК на статеві інфекції
- із субстратів статевого шляху;уретроскопія, дуктографія;
  - спермограма;
- мікробіологічне дослідження сім'яної рідини.

## Ускладнення КП

Ендогенні конкременти простати можуть певний час перебувати в передміхуровій залозі без будь-яких симптомів. Проте тривалий перебіг хронічного запалення і пов'язаного з ним КП може призвести до формування абсцесу передміхурової залози, розвитку двобічного везикуліту, атрофії або склерозу залозистої тканини. Існують дані, що хронічне запалення здатне сприяти формуванню запальних атрофічних вогнищ із високим ризиком виникнення інтраепітеліальної неоплазії та малігнізації. Також КП може бути причиною розвитку запальних захворювань верхніх сечових шляхів (висхідний пієлонефрит).

# Принципи лікування КП

Неускладнені камені, визначені випадково в осіб молодого віку, без будь-якої клінічної картини часто потребують лише корекції способу життя. Ознаки калькульозного процесу в поєднанні з хронічним запаленням передміхурової залози потребують проведення консервативної протизапальної терапії у вигляді курсів навесні та восени щорічно. Іноді у випадку рецидивного перебігу ХП комбіновану терапію призначають протягом року, а провідним фармакотерапевтичним напрямом стає раціональна антибактеріальна терапія, однак лише за суворими показаннями. Молель комплексного лікування КП включає певні фармакологічні групи:

- неспецифічні протизапальні препарати (диклофенак, індометацин, метаким тошо):
- локсикам тощо);  $\alpha$ -адреноблокатори (тамсулозин
- тощо) [6];
   уроселективні м-холіноблокатори
- (толтеродин, соліфенацин);м-холіноблокатори (дротаверин тощо);
- фітопрепарати (екстракт плодів пальми сабаль, екстракти гарбуза звичайного, кропиви собачої, трави золотарника, екстракт з кори сливи африканської тошо):
- ендогенні пептиди (ліофілізований екстракт передміхурової залози биків);
- імунокоректори (рекомбінантний 2α-інтерферон тощо);
- рослинні адаптогени (настоянки аралії, женьшеня, елеутерококу);
- літолітичні рослинні препарати (олія сосни, екстракт трави золотарника, екстракт амі, терпенові препарати, сапоніни тощо);
- специфічні літолітики (цитратні суміші та фебуксостат при уратах, біфосфонати й магній у комбінації з вітаміном  ${\bf B}_6$  при оксалатах тощо);
- регулятори обміну сечової кислоти (алопуринол, фебуксостат тощо);

- полівітамінні та амінокислотні комплекси (магній у комбінації з вітаміном В<sub>6</sub>, L-карнитін, L-аргінін тощо);
- рослинні індуктори тестостерону (екстракт якірців сланких тощо);
- стимулятори органного метаболізму (фенібут);
- седативні препарати (екстракти півонії, валеріани, беладони);
- продукти апітерапії та інші біологічно активні речовини (мумійо тощо);
- венотоніки (екстракти каштана, померанця тощо);
- антиагреганти (дипіридамол, пентоксифілін);
- антидепресанти (сертралін, регулятор прискореного сім'явиверження дапоксетин);
- інші препарати, що впливають на регуляцію нервової системи (сульпірид, габапентин);
- препарати, що впливають на гемостаз (етамзилат, вітамін K, гепарин тощо);
- ферментні препарати (сератіопептидаза, інші ферментні засоби рослинного й тваринного походження) тощо.

До вищезазначених фармакологічних препаратів додають методи фізичного впливу, які поділяють на:

- фізіотерапевтичні методи голкорефлексотерапія, бальнеологічні процедури, прийом мінеральної води тощо;
- психотерапевтичні заходи корекції. 3-поміж фізіотерапевтичних процедур найчастіше використовують такі як:
- ударно-хвильова терапія, спрямована на вогнища калькульозу;
- електрофорез зони простатичної ділянки (з новокаїном, лідазою тощо);
  - діодинамічні токи;
- йонофорез із протизапальними речовинами (гідрокортизон, індометацин, диклофенак);
- магнітотерапія, ультразвук самостійно або з препаратами (гідрокортизон);
  - лазеротерапія;
  - озокерито- та парафінотерапія;
- лікувальні грязі;
- ванни перлинні, хвойні, мінеральні гощо;
- підводний душ-масаж, душ Шарко, циркулярний душ тощо;
- ендоуретральні процедури (діодинамічні токи, інстиляції, стимуляційна терапія) тошо.

Застосування класичних хірургічних втручань (розтин і дренування абсцесу) та малоінвазивних методик оперативного лікування (ендоуретральні, екстракорпоральна ударнохвильова літотрипсія, дроблення каменів у протоках залози) є вкрай обмеженим.

Хірургічне лікування КП зазвичай необхідне у випадку ускладненого перебігу захворювання, і найчастіше його виконують в осіб із доброякісною гіперплазією простати. У разі формування абсцесу передміхурової залози проводять розтин гнійника, під час якого разом із відтоком гною відбувається відходження каменів. Іноді рухливі екзогенні камені вдається інструментально проштовхнути в сечовий міхур і піддати літотрипсії. Видалення фіксованих конкрементів великих розмірів проводиться через промежинний або надлонний доступи. У разі поєднання КП із доброякісною гіперплазією передміхурової залози оптимальним методом хірургічного лікування є аденомектомія (трансуретральна резекція простати), чи простатектомія.

# Прогноз і профілактика КП

У більшості випадків прогноз консервативного лікування КП є доволі сприятливим для перебігу хвороби та прогнозу життя. Ускладненням промежинного видалення каменів передміхурової залози можуть стати рецидивні сечові нориці. За відсутності лікування результатом КП є розвиток абсцесу та склероз передміхурової залози, розвиток інконтиненції (нетримання) сечі, еректильна дисфункція та чоловіче безпліддя. Часто наявність КП

поєднується з різними екстрауринарними вогнищами запалення (гайморит, отит, одонтогенні захворювання) або різними складними захворюваннями (цукровий діабет тощо) [7], а встановити первинність того чи іншого вогнища часто неможливо.

Одним із найбільш дієвих заходів запобігання каменеутворенню в передміхуровій залозі є своєчасне звернення до фахівця за виникнення перших ознак простатиту, повноцінна верифікація процесу та призначення адекватних курсів протирецидивної терапії. Останні є індивідуальними, часто передбачають призначення профілактичних доз антибіотиків та фітопрепаратів з метою запобігання сезонним загостренням [3, 4]. Важливою умовою лікування є дотримання триетапної системи надання допомоги (стаціонарне лікування, диспансерне амбулаторне спостереження, санаторно-курортне лікування). Роль диспансеризації при цьому важко переоцінити, оскільки саме у хворих, яких протягом декількох років спостерігали диспансерно, наступала фаза стійкої ремісії з максимальним відновленням функціональних резервів сечостатевої системи.

Важлива роль при цьому належить профілактиці інфекцій, що передаються статевим шляхом, усуненню факторів сприяння (уретропростатичного рефлюксу, обмінних порушень) відповідно до віку, фізичної і статевої активності.

### Висновки

КП – складна форма ХП, яка має різний етіопатогенез і характеризується утворенням конкрементів у вихідних протоках передміхурової залози. Етіологія КП на цей час є маловивченою, хоча деякі патогенетичні механізми формування патологічного процесу (роль уретропростатичного рефлюксу, бактеріального чинника, біохімічного профілю субстрату залози тощо) чітко вказують на провідну роль обструктивно-інфекційного чинника. Клінічна картина КП, як правило, мало відрізняється від такої при хронічному бактеріальному простатиті, а діагностика є досить ефективною (сучасні променеві методи діагностики). Важливу роль у верифікації процесу має мікробіологічне дослідження, оскільки антибактеріальна терапія зберігає лідируючі позиції в терапії КП. Остання передбачає курси протирецидивної терапії, що можуть тривати протягом року, із залученням фізіотерапевтичних та бальнеологічних методів, а також обов'язкове диспансерне спостереження.

# Література

- Возианов А.Ф., Горпинченко И.И. Сексология и андрология // К.: Абрис. – 1997, 880 с.
- Торпинченко И.И., Клименко П.М., Павловский Ю.Э. Гемодинамическая классификация простатитов // Здоровье мужчины. – 2004. – №. 1. – С. 44-48.
   Горпинченко І.І., Гурженко Ю.М., Спиридоненко В.В. Теоре-
- тичне обгрунтування ефективности фітотерапії у чоловіків із запальними захворюваннями передміхурової залози // Здоровье мужчины. 2015. № 4 (55). С. 45-49. 4. Горпиченко И.И., Гурженко Ю.Н., Спиридоненко В.В.
- 4. Горпиченко И.И., Турженко Ю.П., Спиридоненко в.в. Исследование ПРОСПЕКТ 3 (ПРОСтамол ПЕрспективы Комбинированой Терапии) ДГПЖ // Здоровье мужчины. — 2014. — № 3 (50). — С. 12-18.
- Гурженко Ю.Н. Современный взгляд на проблему синдрома хронической тазовой боли // Здоровье мужчины. – 2005. – № 2. – С. 118-125.
- Гурженко Ю.М., Спиридоненко В.В. Можливості впливу тамсулозину на рецидиви в осіб з хронічним простатитом // Здоровье мужчины. – 2015. – № 2 (53). – С. 84-87.
- Гурженко Ю.Н, Спиридоненко В.В. Лечение хронического простатита у пациентов с сахарным диабетом: реалии долгосрочной фитотерапии // Здоровье мужчины. – 2016. – № 3 (58). – С. 81-88.
- № 3 (36). С. 61-66.

  8. Пасечников С.П., Митченко Н.В., Грицай В.С. Инфицированность больных гиперплазией предстательной железы возбудителями заболеваний, передающихся половым путем // Здоровье мужчины. 2006. № 2 (17). С. 203-205.
- Простатит // Под ред. П.А. Щеплева. 2-е изд. М.: МЕЛпресс-информ. 2011. — 224 с.
- Сагалов А.В. Амбулаторно-поликлиническая андрология / Н-Новгород: НГМА, 2002. — 240 с.
- Gogus C., Ozden E., Karaboga R., Yagci C. The value of transrectal ultrasound guided needle aspiration in treatment of prostatic abscess. European journal of radiology. 2004. – 52 (1): 94–8.
- 12. Hua V.N., Schaeffer A.J. Acute and chronic prostatitis. Med. Clin. North Am. 2004. 88 (2): 483—94.
- Soto S.M., Smithson A., Martinez J.A., Horcajada J.P., Mensa J., Vila J. Biofilm formation in uropathogenic Escherichia coli strains: relationship with prostatitis, urovirulence factors and antimicrobial resistance. J. Urol. 2007. 177 (1): 365–8.
- 14. Stoica G., Cariou G., Colau A. et al. Epidemiology and treatment of acute prostatitis after prostatic biopsy (French). 2007. Prog. Urol. 17 (5): 960-3.



# Условная или облигатная патогенность: дискутабельные аспекты клинического значения генитальных микоплазм

К урогенитальным инфекциям (УГИ) относят целый ряд инфекционно-воспалительных заболеваний, при которых поражаются различные отделы мочеполовой системы. Эти инфекции вызываются большим количеством микроорганизмов, среди которых в настоящее время преобладают условнопатогенные (УПМ). В отличие от патогенных УПМ являются частью нормальной микрофлоры организма и могут вызвать инфекционно-воспалительное заболевание урогенитального тракта при превышении их концентрации и/или изменении микробных свойств (патогенность, вирулентность, адгезивность, резистентность к антибиотиотикам, мутагенность). Изменение микробных свойств УПМ приводит к появлению их атипичных форм, ассоциаций микроорганизмов и формированию такого уникального способа организации микрофлоры организма человека, как биопленка. И хотя до недавнего времени некоторые УПМ не рассматривались в качестве классических уропатогенов, новые данные об их биологии и влиянии на макроорганизм сулят немало открытий в области клинической урологии.

На сегодняшний день пристальное внимание специалистов вызывают генитальные микоплазмы, истинная патогенность которых до конца не определена; являясь комменсалами урогенитального тракта, они все чаще стают причиной его инфекционно-воспалительных изменений. Наряду с ростом заболеваемости УГИ в последние десятилетия отмечаются значительные изменения в их структуре; более чем у 40% пациентов выявляются микоплазмозы. При этом механизмы течения микоплазменых инфекций, а также персистенции микоплазм в урогенитальном тракте изучены недостаточно.

В соответствии с современной таксономией род микоплазм насчитывает более 100 видов, а род уреаплазм -7. Однако генитальными микоплазмами называются только те виды, которые колонизируют урогенитальный тракт (M. hominis, M. genitalium, U. urealyticum, U. parvum). Эти микроорганизмы обладают целым рядом уникальных микробиологических свойств, позволяющих им эволюционировать в организме человека. Сверхмалые размеры (сопоставимы с крупными вирусами) и отсутствие плотной клеточной стенки (гибкая трехслойная цитоплазматическая мембрана) позволяют микоплазмам проходить через поры диаметром до 0,22 мкм, изменяя при этом свою форму — от шаровидной до нитевидной. Кроме того, благодаря отсутствию классической бактериальной стенки микоплазмы резистентны к антибактериальным препаратам, действие которых направлено на подавление синтеза ее компонентов. Цитоплазматическая мембрана микоплазм покрыта особой субстанцией, состоящей из высокомолекулярных полимеров, обеспечивающих высокие адгезивные свойства и каркасную функцию матрикса патологической биопленки при УГИ. Клетки микоплазм тесно связаны с клетками организма человека, что определяет их метаболизм и скорость размножения. Микоплазмы являются типичными мембранными эпителиальными паразитами: они могут располагаться на поверхности клеточных мембран, углубляться или даже сливаться с таковыми. Помимо этого микоплазмы обладают такими механизмами ускользания от иммунного ответа организма. как антигенная мимикрия, IgA-протеазная активность и блокирование фагоцитоза с персистенцией в фагоцитах. Это во многом обусловливает неспособность иммунной системы человека адекватно реагировать на чужеродные антигены микоплазм, что, с одной стороны, делает невозможной элиминацию возбудителя, а с другой - способствует срыву иммунологической толерантности к собственным клеткам.

Все эти и многие другие свойства микоплазм обеспечивают их длительную персистенцию в организме, хронизацию течения инфекционного процесса и переход его в латентную фазу, высокую степень рецидивирования и торпидность к современной антибактериальной терапии. Широко распространено и здоровое носительство микоплазм (15-40%), что создает угрозу бесплодия, а также вертикальной передачи инфекции плоду.

Помимо изменения свойств микроорганизмов большую роль в развитии УГИ играет снижение иммунной резистентности макроорганизма (соматические заболевания, хроническая интоксикация, действие неблагоприятных экзогенных факторов, периоды физиологического иммунодефицита и пр.), которая характеризуется слабостью и извращенностью общего и местного иммунного ответа. При этом далеко не всегда развивается клиническая картина инфекционно-воспалительного заболевания, что значительно затрудняет своевременную его диагностику и лечение. На сегодняшний день при первичном обращении пациента в подавляющем большинстве случаев врач изначально констатирует хроническую форму УГИ, при которой выделить и идентифицировать возбудителя удается далеко не всегда.

Очевидно, что эпидемиологическое значение микоплазменных инфекций в этиопатогенезе УГИ возрастает; эта патология является междисциплинарной проблемой, с которой

кроме урологов ежедневно сталкиваются врачи самых различных специальностей. При этом взгляды на диагностику, методы лечения и на проблему в целом сильно расходятся. Более того, расходятся накопленные теоретические данные и практические наблюдения, что является предметом постоянных дискуссий на самых различных профессиональных платформах.

Свой взгляд на роль микоплазм в патологии урогенитального тракта, показания к обследованию, основные



правила диагностики и современный подход к антимикробной терапии представила доцент кафедры кожных и венерических болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, кандидат медицинских наук Марина Родионовна Анфилова в своем докладе на конференции Украинской академии дерматовенерологии «11-е Киевские дерматологические дни».

 Урогенитальные инфекции, вызываемые М. hominis и U. urealyticum, представляют собой своеобразный «айсберг»: накопленные знания об этих возбудителях пока не позволяют объяснить патологические изменения, которые происходят в организме человека при инфицировании.

# Микробиологические особенности

Микоплазмы представляют собой бактериальные клетки небольших размеров (125-250 нм), класс Mollicutes, порядок Mycoplasmatales, семейство Mycoplasmataceae, которое включает в себя, как указывалось выше, более 100 видов микоплазм (род Mycoplasma), а также уреаплазмы (род Ureaplasma, в том числе U. urealyticum и U. рагvum). Важной характеристикой является наличие общих с человеком антигенов, которые позволяют этим микроорганизмам мимикрировать и вызывать иммунопатологические реакции у макроорганизма.

От бактерий микоплазмы прежде всего отличаются отсутствием плотной клеточной стенки и ярко выраженным полиморфизмом; в культуре одного вида можно наблюдать крупные и мелкие шаровидные, палочковидные, нитевидные (в том числе ветвящиеся) клетки. Размножение микоплазм осуществляется разными способами: бинарное деление, множественное освобождение элементарных телец (фрагментация) и почкование. При этом клетки, полученные при размножении, обладают наименьшими из известных клеточных организмов размерами, что позволяет им проходить сквозь бактериальные фильтры.

От вирусов микоплазмы отличаются способностью расти на бесклеточных питательных средах, метаболизировать ряд субстратов, содержат ДНК и РНК и обладают чувствительностью к некоторым антибиотикам.

Колонизация урогенитального тракта микоплазмами происходит при первом половом контакте, и ее уровень коррелирует с числом половых партнеров; при этом U. urealyticum выделяется почти в 3 раза чаще, чем М. hominis, роль которой в колонизации урогенитального тракта до конца не выяснена. Кроме того, женщины считаются более чувствительными к УПМ, поэтому уровень колонизации U. urealyticum и М. hominis у них выше, чем у мужчин. Вместе с тем U. urealyticum выделяется у 3% мужчин и 9% женщин, не вступавших в первый половой контакт.

# Распространенность, эпидемиологическое значение и роль в этиопатогенезе УГИ

Статистика заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем (ИППП) и вызываемыми УПМ, не является корректной, так как вследствие особенностей течения инфекционного процесса не регистрируются случаи бессимптомного носительства, стертых и субклинических форм. Например, данные официальной статистики

в Украине за 2004-2014 годы показывают постоянное снижение заболеваемости ИППП. При этом в структуре заболеваемости первое место занимает трихомониаз (47,0%), далее в убывающем порядке следуют микоплазмоз (26,0%), хламидиоз (19,0%), гонорея (5,0%) и сифилис (3,0%). Более того, официальные данные по разным регионам нашей страны требуют коррекции в силу больших, практически на порядок, расхождений показателей заболеваемости даже по областям, которые граничат друг с другом. Очевидно, что показатели заболеваемости ИППП в целом и микоплазмозов в частности по разным причинам недостоверны и нуждаются в дальнейшем изучении и уточнении.

По данным литературы, М. hominis и U. urealyticum встречаются у 10-50% клинически здоровых лиц. При определенных условиях (высокий уровень бактериальной обсемененности, иммуносупрессия) эти микроорганизмы могут вызвать различные инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта. Так, U. urealyticum выделяется при уретрите у мужчин, а у женщин вызывает воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), цервицит, бесплодие, невынашивание беременности. М. hominis также часто ассоциируется с различными УГИ у женщин: бактериальный вагиноз, ВЗОМТ, спонтанные аборты.

Результаты многочисленных исследований демонстрируют более высокую клиническую значимость микоплазменной и уреаплазменной УГИ у женщин репродуктивного возраста по сравнению с мужчинами. Это объясняется как анатомическими особенностями строения мочеполовой системы у женщин, так и различным уровнем иммунного ответа в различные периоды их жизни (гормональный статус, беременность, послеродовая иммуносупрессия и т.п.).

Отдельного упоминания заслуживает роль M. hominis и U. urealyticum в урогенитальном канцерогенезе у женщин. U. urealyticum считается одним из возможных кофакторов онкогенеза (рак шейки матки). При хроническом микоплазменном эндоцервиците, характеризующемся стертым течением, длительная персистенция возбудителя провоцирует нарушения репродуктивной функции и является дополнительным фактором риска цервикального рака. По данным исследования влияния ассоциированной ВПЧ-микоплазменной инфекции на изменения цервикального эпителия установлена четкая ассоциация между персистенцией U. urealyticum и предраковыми изменениями эпителия шейки матки, часто идентифицируемыми как высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения. По-видимому, повреждения микоплазмами слизистой оболочки шейки матки могут способствовать инфицированию ВПЧ, который приводит к развитию интраэпителиальной неоплазии. Так, у женщин, инфицированных одним из 4 видов микоплазм (M. hominis, M. genitalium, U. urealyticum, U. parvum), риск ВПЧ-инфекции возрастает в 2 раза, а инфицирование одной лишь U. urealyticum приводит к возрастанию риска ВПЧ-инфекции в 4,7 раза (M. Biernat-Sudolska et al., 2011).

U. urealyticum признана возбудителем неспецифического уретрита и простатита. Доказана ассоциация возбудителя с мужским бесплодием: при массивном обсеменении U. urealyticum происходит фиксация возбудителя к головке сперматозоидов, что ограничивает их подвижность и фертильность. Эти и другие данные позволяют считать U. urealyticum облигатным, а не условным уропатогеном.

Показательными являются результаты исследований роли ассоциации M. hominis и U. urealyticum в развитии цервиковагинальной патологии у женщин. М.J. Schlicht и соавт. в 2004 году продемонстрировали, что у сексуально активных молодых женщин с цервицитом (n=39) уровень инфицирования U. urealyticum и M. hominis составил 54 и 16% против 20 и 0% у здоровых лиц (n=25). О.В. Лысенко с соавт. (2010) установили одинаковый уровень обсемененности ассоциацией M. hominis и U. urealyticum у здоровых женщин (n=201) и больных цервицитом (n=166), который в обеих группах составил 21%. Исследование, проведенное в Хорватии, показало, что из 1370 женщин репродуктивного возраста, обратившихся к гинекологу по различным причинам (плановый осмотр, беременность, инфекции), у 424 (34,4%) была выделена Ureaplasma species: в 92,6% случаев U. parvum (n=226) a y 7,4% — U. urealyticum (n=18). При этом 79% из них имели клиническую симптоматику УГИ, а у 21% таких симптомов не было (В. Hunjak et al., 2010).

По данным исследования распространенности и чувствительности к антибиотикам М. hominis и U. urealyticum, проведенном в Китае (2009-2011), установлено, что из 6051 пациентки с внебольничными инфекциями урогенитального тракта у 1889 (31,2%) была выявлена U. urealyticum,

# **УРОЛОГІЯ** КОНФЕРЕНЦІЯ

в то время как M. hominis — у 45 (0,7%) и ассоциация этих возбудителей — у 115 (1,9%).

На сегодняшний день получены данные, позволяющие отнести микоплазмы к репродуктивно значимым уропатогенам. Так, установлено, что вагинит и поражение цервикального эпителия при инфицировании М. hominis и U. urealyticum приводит к неспецифическим патологическим изменениям в урогенитальном тракте женщины, которые могут ассоциироваться с бесплодием. Микоплазменный вагинит был выявлен у 59,55% исследуемых (n=337), цервицит — у 59,87%. При этом изменения в эпителии в большей степени наблюдались при инфицировании U. urealyticum (48,07%), чем М. hominis (28,40%). Бессимптомное носительство микоплазм выявили у 11% пациенток с бесплодием в исследуемой группе (J. Khan et al., 2011).

Колонизация влагалища УПМ (U. urealyticum и M. hominis) также ассоциируется с высоким риском развития акушерской патологии:

- невынашивание беременности;
- преждевременный разрыв околоплодных оболочек;
- преждевременные роды;
- плацентарная недостаточность;
- послеродовая лихорадка и септицемия;
- системные инфекции у новорожденных.

Так, у 20% преждевременно рожденных на раннем сроке гестации (23-32 нед) младенцев выявлялась бактериемия, вызванная генитальными микоплазмами; у 23% новорожденных в образцах пуповинной крови обнаруживались U. urealyticum и/или M. hominis (R. Romero et al., 2008). Среди инфицированных данными микроорганизмами новорожденных частота внутриутробных инфекций была выше и чаще развивался синдром системного воспалительного ответа (SIRS). Кроме того, установлено, что колонизация урогенитального тракта M. hominis и U. urealyticum может предрасполагать к спонтанным выкидышам и рождению младенцев с низкой массой тела.

### Особенности диагностики

Следует отметить, что само по себе наличие в организме M. hominis и U. urealyticum не является синонимом инфекционной патологии. Лабораторная диагностика генитального микоплазмоза основывается на количественных и качественных методах. При этом цитологический метод не используется из-за выраженного полиморфизма микоплазм; серологические методы низкоспецифичны из-за низкого уровня синтеза антител и возможности межвидовых перекрестов микоплазм. Диагностически и прогностически значимой является определяемая с помощью количественного (культурального) метода минимальная пороговая концентрация (МПК) микробных тел, которая составляет ≥104 КОЕ/мл исследуемой культуры, а также полимеразная цепная реакция в режиме реального времени. Как известно, микоплазмы требовательны к питательным средам, а их культивирование занимает достаточно много времени (≥3 недели). Для некоторых клинически значимых представителей рода микоплазм (M. genitalium) культуральный метод практически недоступен из-за того, что данный микроорганизм обладает наименьшими размерами и набором генов, что требует длительной (до 50 дней) культивации. Поэтому наиболее чувствительным (≥95%) и специфическим методом диагностики является метод амплификации нуклеиновых кислот (S.A. Weinstein et al., 2011).

Показаниями к обследованию при УГИ, вызванными генитальными микоплазмами, являются:

- наличие жалоб пациента и клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса в органах урогенитального тракта при отсутствии патогенных микроорганизмов;
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (бесплодие, невынашивание беременности, перинатальные потери и др.);
- обследование женщин при планировании беременности.

В группах риска при подозрении инфицирования M. genitalium рекомендовано проводить обследование даже при отсутствии жалоб и симптоматики.

# Дискуссионные вопросы антибактериальной терапии

Фармакотерапия УГИ (как и всех ИППП) на современном этапе усложнена рядом аспектов: ИППП, как правило, вызываются ассоциациями возбудителей; многие УПМ (М. hominis, М. genitalium, Ureaplasma species, С. trachomatis) характеризуются внутриклеточным паразитированием; устойчивость возбудителей к большинству известных антибактериальных препаратов растет во всем мире, приобретая мультирезистентный характер. По данным исследования М. De Francesco, которое проводилось в Италии в 2004-2011 годах, М. hominis и U. urealyticum остаются резистентными к азитромицину, эритромицину и фтохинолонам, проявляя при этом высокую чувствительность к джозамицину, доксициклину и кларитромицину. Была обнаружена перекрестная резистентность между эритромицином и макролидами (за исключением

джозамицина) в 40-80% случаев, а между эритромицином и фторхинолонами — в 79%. Поэтому этиотропная антибактериальная терапия инфекций, вызванных M. hominis и/или U. urealyticum, имеет определенные показания (М.А. Гомберг, 2009):

- наличие клинических проявлений воспалительного процесса урогенитального тракта и выявление М. hominis и/или U. urealyticum в количестве ≥10<sup>4</sup> КОЕ/мл (если при этом не выявлены другие наиболее вероятные возбудители С. trachomatis, N. gonorrhoeae, T. vaginalis, M. genitalium);
- планируемые оперативные или инвазивные лечебнодиагностические манипуляции в области мочеполовых органов и выделенные в количестве ≥10<sup>4</sup> KOE/мл M. hominis и/или U. urealyticum;
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (бесплодие, невынашивание беременности, перинатальные потери и др.) и выделенные в количестве ≥10<sup>4</sup> КОЕ/мл М. hominis и/или U. urealyticum;
- возможность инфицирования плода при осложненном течении настоящей беременности.

Необходимо отметить, что при выявлении М. hominis и/или U. urealyticum в количестве ≥10<sup>4</sup> КОЕ/мл, но при отсутствии клинических или лабораторных признаков воспаления мочеполовой системы лечение не проводится. Исключение в данном случае составляют доноры спермы, лица с диагнозом «бесплодие» и женщины с невынашиванием беременности и перинатальными потерями в анамнезе.

На сегодняшний день отсутствуют четкие критерии патогенности M. hominis и U. urealyticum, что не позволяет выработать единые рекомендации для лечения УГИ, вызванных этими возбудителями, поэтому вопросы антибиотикотерапии в данном случае активно дискутируются. Патогенность M. genitalium определяется наличием терминальной органеллы с адгезинами и продуктов жизнедеятельности ( $H_2O_2$  и др.). Как и в случае с M. hominis и U. urealyticum, цервикальные или уретральные инфекции, вызванные M. genitalium, характеризуются бессимптомным течением (40-75%). Доказана ассоциация данного микроорганизма с риском цервицита, ВЗОМТ, преждевременных родов, самопроизвольного прерывания беременности (R. Lis et al., 2015).

Важно отметить, что изолированный микоплазмоз или уреаплазмоз практически не встречается. Наиболее частыми являются ассоциации микоплазм с факультативно-анаэробными микроорганизмами, хламидиями, реже — с вирусами. U. urealyticum чаще всего выявляется с гарднереллой (73-79%), хламидиями (25-30%) и М. hominis (21,4%).

В целом к антибактериальным препаратам, которые используются для лечения ИППП, ВОЗ выдвигает следующие требования: эффективность не менее 95%; хорошая переносимость и малая токсичность; безопасность использования во время беременности; медленное развитие резистентности со стороны микроорганизмов; доступная цена. Препаратами выбора называются те, которые обеспечивают наилучшее соотношение между эффективностью лечения и доказанной безопасностью. Альтернативные препараты призваны обеспечивать удовлетворительные результаты лечения при невозможности использования препаратов выбора (индивидуальная непереносимость, сопутствующие заболевания, беременность и т.т.)

Европейские руководства по лечению негонококковых уретритов за 2014 год в качестве этиотропной терапии неосложненных УГИ, вызванных U. urealyticum, предлагают доксициклина моногидрат по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, при необходимости альтернативы — азитромицин 1,0 однократно.

В последующих руководствах по лечению неосложненного негонококкового уретрита, вызванного М. hominis, М. genitalium и U. urealyticum, доксициклин рекомендуется в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 7-14 дней. Наиболее удобной и безопасной для применения считается диспергируемая форма доксициклина моногидрата. Однако на сегодняшний день отмечается снижение микробиологической эффективности доксициклина у пациентов, инфицированных М. genitalium (30-40%).

Европейские руководства придерживаются мнения, что лечение однократной дозой азитромицина делает пациентов с ИППП более приверженными терапии.

К достоинствам азитромицина относят его хорошую переносимость, а также способность создавать большие внутриклеточные концентрации, благодаря чему он может действовать бактерицидно. При этом результаты клинических исследований показали сопоставимую эффективность азитромицина и доксициклина при лечении микоплазменной инфекции (за исключением М. genitalium). Однако в последующих рекомендациях акцентирована проблема возросшей резистентности микоплазм к азитромицину вследствие частого и нерационального его потребления, а также высокой комплайентности из-за однократного приема в дозе 1,0 (Н.Н. Handsfiel, 2011). За период 2007-2011 гг. эффективность приема азитромицина однократно в вышеозначенной дозе снизилась с 85 до 40% (Е. Bjornelius et al., 2008;

Geshik et al., 2012; Manhart et al., 2013). Данные метаанализа демонстрируют статистически значимое преимущество схемы лечения доксициклином 100 мг 2 раза/сут в течение 7 дней перед схемой лечения азитромицином 1,0 г однократно (F.Y. Kong et al., 2014).

В первом в истории медицины руководстве по ведению пациентов с микоплазменными инфекциями, разработанном и опубликованном в 2015 году Международным союзом против ИППП (International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI), представлена схема антибактериальной терапии, включающая в себя азитромицин, доксициклин или джозамицин. Препаратами выбора считаются джозамицин и доксициклин.

Для наиболее эффективного лечения УГИ, вызванной M. genitalium, рекомендуется применять следующие схемы (J.S. Jensen et al., 2015):

- при отсутствии устойчивости к макролидам: азитромицин 500 мг в 1-й день, 250 мг во 2-5-й дни; джозамицин 500 мг 3 раза/сут в течение 10 дней;
- при устойчивости к макролидам: моксифлоксацин 400 мг 1 раз/сут в течение 7-10 дней;
- при персистенции M. genitalium после применения макролидов и моксифлоксацина: пристинамицин 1,0 г 4 раза/сут в течение 10 дней.

Следует заметить, что моксифлоксацин показал достаточную эффективность, однако менее благоприятный по сравнению с макролидами профиль безопасности. Кроме того, в последнее время появились данные об увеличении устойчивости М. genitalium к моксифлоксацину (Terada et al., 2012; Couldwel et al., 2013; Gunevia et al., 2015; Bissessor et al., 2015).

Джозамицин обладает широким спектром антибактериального действия против клинически значимых штаммов М. hominis, М. genitalium и U. urealyticum. Высокая липофильность, за счет которой быстро создается необходимая внутриклеточная концентрация препарата, является преимуществом, учитывая особенности локализации микоплазм. Важным аспектом выбора джозамицина для применения в акушерской и гинекологической практике является его доказанная клиническая эффективность и безопасность во время беременности. Поскольку препарат является макролидом с 16-членным лактонным кольцом, он намного реже индуцирует резистентность к микоплазмам по сравнению с другими макролидами.

Таким образом, очевидно, что на сегодняшний день происходят концептуальные изменения в понимании патогенеза УГИ, вызванных микроорганизмами, ранее считавшимися условно-патогенными.

Современные критерии патогенности, предполагающие расширенное толкование постулатов Коха, не совсем соответствуют микробиологическим особенностям микоплазм. Так, колонизация этими микроорганизмами далеко не всегда вызывает заболевание или сопровождается синтезом достаточного количества специфических антител, необходимых для формирования стойкого иммунного ответа. Более того, клинический эффект после антибиотикотерапии также далеко не всегда сопровождается элиминацией возбудителя и часто связан с переходом инфекционного процесса в латентную стадию, при которой микоплазмы образуют некультивируемые формы. В этом случае обнаружить их с помощью культуральных методов практически невозможно.

Персистенция микоплазм в организме человека может быть пожизненной, что характерно для нормальной микрофлоры, являясь при этом постоянным источником эндогенной инфекции, что характерно для патогенов.

Многие патогенные микроорганизмы проявляют одинаковую чувствительность к антибактериальным препаратам in vitro и in vivo. Микоплазмы in vitro чувствительны к азитромицину, однако его применение у пациентов с УГИ (особенно у женщин) часто не приводит к элиминации возбудителей.

Из всех видов генитальных микоплазм наиболее выраженными факторами соответствия расширенным постулатам Коха обладает М. genitalium, поэтому на сегодняшний день она признана облигатным уропатогеном. Результаты проведенных в различных странах исследований позволяют отнести к таковым и U. urealyticum. Патогенность М. hominis, U. parvum, а также других представителей рода микоплазм нуждается в дальнейшем изучении.

В этиологической классификации BO3 (2006) и синдромальной классификации CDC (Centers of Disease Control and Prevention) генитальные микоплазмы выделены как возможные этиологические агенты неспецифических негонококковых уретритов, B3OMT и баквагиноза.

Широкое распространение и частое выявление микоплазм у практически здоровых лиц осложняет решение вопроса об их патогенности, однако публикуемые научные данные о клинической и репродуктивной значимости этих микроорганизмов представляют все больший интерес для практического здравоохранения.

Подготовила **Наталия Позднякова** 



# Урология: происхождение и история

Как известно, урология (от греч. ονρον – моча и λογια – учение, наука) – это область клинической медицины, изучающая заболевания мочевыделительной системы. Урология изучает этиологию, патогенез, диагностику и лечение (как консервативное, так и оперативное) заболеваний мочевых путей как у мужчин, так и у женщин. В данном обзоре дана не только общая картина развития этой медицинской дисциплины, но и поднята такая неожиданная тема, как роль урологических заболеваний в истории. Ведь в самом деле – болезни и эпидемии сыграли «в перечне человеческих безумий, именуемых историей», значительно большую роль, чем принято считать, и многие события предопределили не исходы громких сражений, но невидимые глазу процессы, протекавшие в организме той или иной исторической личности. Об их влиянии на мир мы и поговорим сегодня.

### Происхождение урологии

Урология стара как мир. Точнее, правильнее было бы сказать – стара как человеческая цивилизация, которая сама по себе является достаточно молодой. Так или иначе, но очевидно, что проблемы урологии родились вместе с людьми и в качестве таковых требовали разрешения уже «на заре времен». Например, «первый» известный нам камень в мочевом пузыре датируется 4900 годом до н.э. он был «зафиксирован» египетским лекарем. Из того же Древнего Египта мы узнаем о практике обрезания или лечения камней мочевого пузыря. Шумерские и вавилонские источники говорят об исследованиях мочи, прямо связывая ее состояние со здоровьем человека. О профессиональных камнесеках (урологах) было известно уже в «легендарные времена» Гиппократа – ими были люди, умевшие удалять камни из мочевого пузыря промежностным доступом. Да и сам «отец медицины» в своих трудах указывал на важность изучения мочи в диагностике и назначении лечения при многих болезнях.

Великого грека «поддержал» его римский коллега Гален, живший многими веками позднее. Известный хирург и философ дифференцировал жидкую часть мочи и ее осадок. Автор «Трактата о сексуальной силе», великий персидский ученый и врач Авиценна, описал в нем диагностику, профилактику и методы лечения половых расстройств у мужчин. В других своих трудах им дано руководство к операциям камнесечения и создана техника катетеризации мочевого пузыря. Кроме того, великий перс первым выявил влияние возраста и личности (то есть характера) человека на цвет его мочи.

Бежавший в Европу от обвинений в колдовстве североафриканский мусульманин, известный нам под именем Константина Африканского, в своих трудах, написанных им в Салернской врачебной школе, сумел суммировать имевшийся тогда опыт Востока и Запада в лечении мочеполовых болезней. Его трактат «De Instructione Medici» говорит о том, что моча лучше, чем пульс, дает представление о состоянии больного. Двумя веками позднее другой исследователь Бернард Гордон, тоже учившийся в Салерно, продолжил дело своих предшественников в работе «Lilium Medicinae».

Эпоха гуманистов, изучавших тело человека без средневековых предрассудков, открыла перед урологией новые возможности. Швейцарский хирург Пьер Франко в 1556 году успешно произвел операцию высокого сечения мочевого пузыря с извлечением камня у двухлетнего ребенка. Его миланский коллега Кардан после опорожнения гнойника в поясничной области из распавшейся почечной паренхимы извлек 18 камней и описал этот редкий случай.

Закончившего в середине XVI века университет в Алькала-де-Энарес Франциско Диаса некоторые ученые называют «отцом урологии», человеком, сумевшим выделить ее в отдельную медицинскую дисциплину. Практикующий врач, бывший по моде той эпохи еще и поэтом, сумел собрать крупнейшую медицинскую библиотеку своего времени, и потому нет ничего удивительного в том, что именно ему удалось придать новый импульс как теории, так и практике урологии. Диас не только еще раз сформулировал проблематику мочеполовых путей, но и предложил некоторые хирургические инструменты

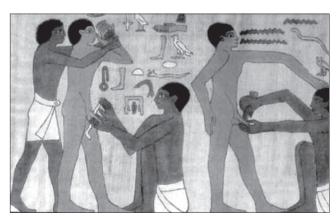


Рис. 1. Операция обрезания, Древний Египет

(аналог нашего катетера, кусачки для удаления камней мочеточника и т.п.), необходимые в практике врачей-урологов того времени.

Немало сделал для наполнения теоретической и практической базы урологии венецианский врач Франциско Паоло, известный практик литотомии. Со времен Гиппократа, часть «клятвы» которого свидетельствует о трудностях удаления камней, образующихся внутри почек, мочевого и желчного пузырей, хирургическим путем, никому не удавалось проводить эту чрезвычайно опасную и болезненную для пациентов процедуру с таким успехом. Методика оперативного вмешательства, практикуемая итальянцем, привлекла на рубеже XVIII-XIX веков внимание хирургов всей Европы.

К одной из важнейших дат в истории исследуемой нами науки можно отнести 1830 г., когда в Париже было открыто первое в мире урологическое отделение, заведующим которого стал «пионер доказательной медицины», французский хирург Жан Сивиаль.

В своих работах «Traite pratique et historique de la lithotritie» и «Traite pratique sur les maladies des organes genito-urinaires» Сивиаль обосновал изобретенный им метод операции камнедробления — литотрипсию, впервые проведенную им в 1824 г. От известной нам литотомии она выгодно отличалась отсутствием необходимости хирургического вмешательства. Статистика, приведенная в «Trailer les calculeux» парижской Академией наук, говорила сама за себя: послеоперационная смертность после литотрипсии составила 2,2%, тогда как при литотомии она достигла 18,8%. Еще большую славу новому методу принесла удачная операция, проведенная британским последователем литотрипсии Генри Томпсоном, излечившим с ее помощью бельгийского короля Леопольда I.

Во второй половине XIX века первую в мире операцию нефрэктомии произвел немецкий хирург Густав Симон, удаливший почку у больной с уретеро-вагинальной фистулой, недержанием мочи и мочевой инфекцией.

Немногим позже германский врач Максимилиан Нитце вместе со своим австрийским коллегой Йозефом Лейтером создали цистоскоп — устройство, предназначенное для эндоскопического исследования внутренней поверхности мочевого пузыря. В 1877 г. цистоскоп был продемонстрирован на трупе в Дрездене, а уже два года спустя состоялась успешная операция в Вене. Развивая свое изобретение, Нитце сумел в 1893 г. сделать первую в мире цистоскопическую фотографию. Надо отметить, что успех германских врачей стал венцом исследований и попыток в этой области, предпринимаемых с начала века.

Появление рентгена позволило урологам шагнуть еще дальше: в 1896 г., всего через год после знаменательного открытия профессора Вильгельма Рентгена, французский хирург Жан Гюйон сумел с помощью рентгенологического исследования обнаружить у пациента камень в почке. Его ученик Иоахим Альбарран не только разработал методику исследования функциональной деятельности почек, но и внес в конструкцию цистоскопа усовершенствование, дополнив ее специальным подъемником, что значительно облегчило рабочий процесс для всех врачей. Альбарран изложил свой практический опыт в оперативной хирургии мочевых путей в не потерявшем свое значение и по сей день труде «Medicine operatoire des voies urinaires».

Профессор Гюйон организовал французскую ассоциацию урологов, ставшую в начале XX века международной. Теперь, когда урологи всего мира могли обмениваться теоретическим и практическом опытом, изучение этой медицинской дисциплины встало на современные рельсы, приобретя известный нам всем вид урологической науки.



Рис. 2. Мочевой катетер Франциско Паоло, 1588 г.

### Роль в истории?

Как правило, смерть так называемых личностей, творящих историю, представляется людям окруженной ореолом героической борьбы. Кажется невероятным, чтобы «герои», определявшие судьбы целых стран и народов, могли бы сойти со сцены как-то иначе, нежели под звон мечей или треск мушкетов. Но, сколь бы прискорбным это кому-то не показалось, истина заключается в том, что болезни справлялись с человеческими замыслами и армиями намного лучше чего-либо другого. Не стали исключением и заболевания органов мочеполовой системы. Конечно, им далеко по масштабам до пандемий чумы или гриппа, но свою роль во многих событиях, носивших всемирно-исторический характер, они сыграли. Итак, давайте поговорим об этом.

Франция, вторая половина 1860-х гг., время бравурной Второй империи Наполеона III. Племянник «великого Наполеона», реставрировавший государство Бонапартов, стремительно теряет популярность как один из лидеров Европы, так и внутри Франции. Предпринимаемые им внешнеполитические авантюры, вроде Мексиканской экспедиции, явственно контрастируют с провалами: усиление идущей к объединению Германии бисмарковской Пруссии очевидно. На фоне этих дипломатических поражений набирает силу задавленная было либеральная оппозиция.

Императору как никогда требовалась ясная голова и сильная воля, но именно в этот момент он лишился того и другого. Источником беды стали урологические проблемы третьего Бонапарта. Стремительно ухудшавшееся здоровье Наполеона сумели скрыть от общественности и даже от правительства, но явственную утрату императором сил сохранять в тайне было невозможно. Ставшие хроническими приступы боли, вызванные заболеванием мочевой системы, император долгое время лечил горячими ваннами, и в этом следуя примеру основателя династии Бонапартов. Разумеется, подобный метод, наложившийся на пагубную привычку императора много и часто курить, не давал никакого эффекта. Наполеон слабел с каждым годом.

Наконец, заболевание достигло той стадии, когда отрицать его было уже невозможно — императора принялись лечить. Увы, применяемые врачами опиаты сыграли дурную шутку в истории Второй империи, лишив ее последних шансов на существование. В годы, предшествующие Французско-германской войне 1870-1871 гг., император Наполеон стал тенью себя прежнего — безразличным, сонным, казалось, будто он впал в летаргию. Прежде знавшие его как веселого и энергичного человека люди поражались апатичности и фаталистическому настрою французского императора.

Собранный летом 1870 г. в величайшей тайне консилиум из четырех французских хирургов подтвердил данный ранее диагноз — речь шла о камнях. Но вопрос об операции, могущей покончить с болезненным состоянием Наполеона, не успел разрешиться — случившийся в июле дипломатический кризис и инцидент с Эмсской депешей привели к сползанию Франции в войну, погубившую империю.

Обсуждение причин указанной войны не входит в наши намерения, но для понимания всей трагичности роли императора в случившемся следует отчетливо понимать следующее: абсолютно не воинственный, в отличие от своего дяди, Наполеон III вовсе не лукавил, когда заявлял, что «империя – это мир». Он действительно не был «человеком войны», тем более такой, которая могла поставить на карту само положение Франции. Между тем именно со второй половины 1860-х гг. на Наполеона оказывалось неслыханное давление со стороны двора, общественных кругов и прочих «алармистов», желавших провести победоносную войну ради укрепления собственных позиций и «спасения династии». Бедного императора, безуспешно боровшегося с недугом, осаждала императрица Евгения, «требовавшая крови» во имя будущего ее сына-наследника; «патриоты», желавшие восстановить якобы поблекшую французскую честь в прежнем сиянии: оппозиция. использовавшая ослабление внешнеполитических позиций Франции в качестве аргумента во внутренних спорах.

Наполеон пытался бороться с этим течением, но, ослабев, безвольно поплыл по нему. Отправившийся к месту будущих славных побед, на фронт, он столкнулся с серией неслыханных разгромов французской армии, был окружен в Седане и после проигранного боя капитулировал со всем войском. Похожий на мертвеца император искал смерти на поле боя, но, не найдя ее, сдался. В Париже началась революция, Вторая империя пала. Плененный

# **УРОЛОГІЯ**

# ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

и свергнутый Наполеон отправился в изгнание, в Англию. Там врачи наконец-то провели долгожданную операцию, но сломленный император уже не имел сил бороться за жизнь и скончался вскоре после нее. Так уремия сыграла свою роль в судьбе одного из могущественных государств Европы и мира.

Восемнадцатый век в Российской империи называют «эпохой дворцовых переворотов», и это не случайно: умерший основатель этой империи оставил после себя довольно нестабильную систему престолонаследия, позволившую многочисленным придворным группировкам возводить или свергать тех или иных правителей империи. Возможно, если бы император Петр I процарствовал подольше, то он сумел бы лучше распорядиться собственным наследием, но судьба была неумолимой. И в этом случае речь пойдет об урологии, а именно — почечнокаменной болезни, предположительно осложненной уремией.

Собственно, в данном случае никакого сюрприза не было: царь, образ жизни которого был вообще весьма далек от здорового, о болезни своей знал, хотя, как и все обычные люди, о смерти не думал. Но случившийся как всегда «не вовремя» кризис привел хроническое заболевание к печальному завершению. Тем не менее это не означает, что Петр никак не боролся с собственным недугом.

Первые признаки начинающейся болезни император отметил еще во время Персидского похода, в 1722 г. Речь шла о дизурии — периодических острых задержках мочеиспускания. Через год она усилилась, усугубившись странгурией — затрудненным, учащенным и болезненным мочеиспусканием. Через два года после первых симптомов болезнь приняла непрерывно рецидивирующий характер.

«Европеизация Московии», приведшая в итоге к созданию Российской империи, привлекла в страну множество европейских специалистов, так что лечением Петра занимались такие выдающиеся врачи своего времени, как первый президент Российской Академии наук императорский лейб-медик Блюментрост и основатель Московского генерального госпиталя доктор Бидлоо.

Давшее первоначальный эффект лечение сыграло с императором дурную шутку. Поверив в свое полное выздоровление, он не изменил как своим дурным привычкам, так и мужеству: стояние по пояс в холодной балтийской воде во время операции по спасению севшего на мель бота привело к возникновению кризиса, спасти от которого медицина тех времен его не смогла.

Переохлаждение вызвало воспаление мочевого пузыря, перешедшего в гангрену на почве задержки мочи, вызванной обструкцией мочеиспускательного канала. Тяжелое протекание кризиса, усугубленного «антоновым огнем» (то есть гангреной), помешало императору отчетливо выразить свою волю относительно престолонаследия.

А ведь именно Петр I после фактического убийства своего сына от первой нелюбимой жены установил такую систему, что только действующий правитель мог назначить себе преемника — никакого иного порядка наследования, помимо воли императора, не существовало. И именно теперь, когда от Петра с тревогой и надеждами ждали этой самой последней воли, силы оставили его.

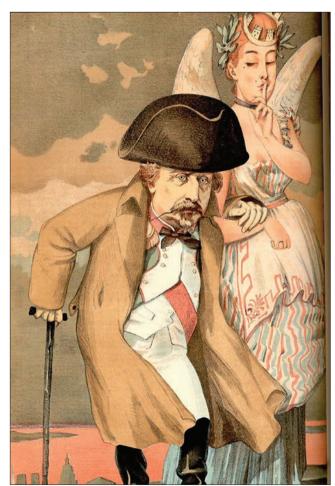


Рис. 3. Английская карикатура, подчеркивающая ослабление позиций императора



Рис. 4. Петр I на смертном одре

Умирающий не дал никаких конкретных указаний на то, кто возглавит после него державу, и умер, оставив государство в опасном смятении.

Наступившая после смерти первого российского императора чехарда интриг и переворотов приостановилась в царствование Анны Иоанновны, на десять лет установившей в империи политическую стабильность. Впрочем, и ей предстояло воссесть на трон после нескольких месяцев упорной борьбы и фактического переворота, подробности которого мы приводить не будем.

В 1740 г. положение императрицы казалось (и действительно было) вполне стабильным. Не старая еще сорокасемилетняя Анна наслаждалась привычными забавами, как и прежде: охотой, стрельбой, наездничеством и грубыми забавами шутов. Ее племянница разрешилась от бремени сыном-наследником, и будущее династии Романовых считалось вполне определенным — императрице наследует Иван IV. Но этому не суждено было случиться.

Осенью того же года с тучной Анной Иоанновной прямо во время обеда случился приступ мочекаменной болезни, осложненной подагрой. Императрица, не желавшая признавать смертельность недуга, сгорела буквально за полторы недели: все это время ее «осаждал» всесильный временщик и главный мужчина в ее жизни — курляндский герцог Бирон, фактически управлявший Россией в ее царствование. Он молил занедужившую императрицу подписать завещание, делавшее его регентом при малолетнем Иване.

Анна Иоанновна, никогда не могущая отказать в чем-то своему любимцу, сопротивлялась достаточно долго, учитывая тяжесть ее состояния, но выдержать мольбы упавшего перед ней на колени Бирона не смогла. И подписала завещание, вскоре уйдя из жизни.

Казалось, что будущее империи определено на десятки лет – малолетний император, при родителях, не имевших особого веса среди российской элиты, должен был стать гарантией продления власти Бирона, но этого не произошло. Спустя какой-то месяц после начала его регентства временщик был свергнут и... обвинен в способствовании развитию болезни у покойной императрицы. Ему вменялось в вину то, что он, страстный лошадник, приучил к своим забавам и Анну Иоанновну, а это-де самым плачевным образом сказалось на состоянии ее здоровья. Бирон, державшийся на следствии весьма мужественно, отвергал упреки в намеренности, отчасти соглашаясь в негативных последствиях увлечения императрицей конными забавами. Но весь этот политически-урологический сыск не принес счастья племяннице покойной, возглавившей теперь Россию в качестве «регентины» государственный корабль, оставшийся без управления умелых рук Анны и ее фаворита, потерял управление. Пройдет совсем немного времени, и уже «регентина» в свою очередь будет свергнута толпой солдат во главе с будущей императрицей Елизаветой Петровной. А ведь сумей Бирон настоять на своем, отказав Анне в праве быть всегда рядом с любимым мужчиной, то императрица вполне могла прожить еще и пять, и десять лет, утвердив на престоле Брауншвейгскую династию, породнившуюся с Романовыми. «Небрежение» здоровьем государыни дорого стоило и России, и самому Бирону.

Если в первом из приведенных нами примеров речь действительно шла о влиянии на мировые процессы, то в отношении болезней Петра и его племянницы Анны этого сказать нельзя. Но, пожалуй, мы можем выделить в череде правителей Российской империи смерть одного монарха, несвоевременность которой оказала огромный эффект на всю нашу историю. Речь пойдет об императоре Александре III, правившем в последней четверти XIX века. Наследовавший убитому террористами отцу Александр во многом отступил от либеральных принципов его правления, придав своей власти отчетливо выраженный консервативный оттенок. Но зато в области внешней политики он показал себя способным на весьма неожиданные кульбиты: вопреки длящемуся с середины XVIII века союзу с родственной монархической Пруссией

(объединившей после победы над Наполеоном III немецкие государства в так называемый Второй рейх) российский самодержец заключил союз с республиканской Францией, покорно слушая во время государственных визитов представителей нового союзника революционный гимн — «песнь против тиранов всего мира» — Марсельезу.

Несмотря на очевидную антигерманскую, и особенно антиавстрийскую, направленность франко-русского союза, император Александр, вошедший в историю как «Миротворец», не спешил связывать себя жесткими обязательствами, держа свои отношения с Францией на известном расстоянии. Возможно — кто знает? — он и вовсе бы отказался от этого союза в известный момент, но с императором произошел «казус», похожий на тот, что случился когда-то с Петром I — он не смог рассчитать длительности своей жизни. Невольно вспоминаются слова из произведения Булгакова «Мастер и Маргарита», о том, что человек не просто смертен, но смертен внезапно... Именно это произошло с Александром.

В свое время железнодорожная катастрофа (крушение императорского поезда) с участием Александра стала причиной того, что у царя, получившего травмы при падении, началась болезнь почек. Заболевание стремительно развивалось, сказываясь на общем состоянии императора. Приглашенный из Германии специалист, профессор Лейден, диагностировал у Александра нефрит – острое воспаление почек, настояв на переезде царя из сырого Санкт-Петербурга в теплый крымский климат Ливадийского дворца. Но было уже слишком поздно: испытывавший страшные мучения Александр угас в течение месяца после приезда в Крым. Вскрытие показало, что российский монарх скончался от хронического интерстициального нефрита с последовавшим за этим поражением сердца и сосудов, отягощенного геморрагическим инфарктом в левом легком.

Смерть царя обнажила столь часто встававшую перед российскими правителями проблему достойного наследника: старший сын и наследник Николай попросту не был подготовлен к предстоящей ему тяжелой роли. Отец слишком поздно занялся «государственным воспитанием» своего сына, ведшего до этого жизнь обычного гвардейского офицера.

В результате наследник, ставший последним российским императором Николаем II, осознал свою задачу не как лидера, способного направлять и управлять, а скорее как человека, обязанного сохранить наследие отца любой ценой. Иначе говоря, Николай некритически относился к доставшемуся ему положению империи, идя на уступки требованиям времени только в самом крайнем случае. Там, где его отец видел лишь тактический шаг, Николай усматривал незыблемое правило, борясь за сохранение прежнего порядка с характерным для него упрямством.

Это неизменно приводило нового царя к катастрофам, одной из наиболее чудовищных из которых оказалось некритическое отношение к франко-русскому союзу. Постепенно «самый абсолютный монарх Европы» все больше и больше попадал под влияние Парижа, незаметно для себя отбросив сдержанную политику своего отца, использовавшего «французскую карту» лишь в качестве козыря в большой дипломатической игре. Расплата наступила в 1914 и 1917 гг.— вместе с падением династии Романовых закончилась и история империи.

Можно лишь предполагать, сумел бы Александр, скончавшийся в возрасте сорока девяти лет, предотвратить эти события, но очевидно, что неспособность его сына стала причиной гибели Российской империи.

Конечно, не стоит думать, что смерть той или иной личности, даже занимающей исключительно высокое положение, способна полностью изменить ход истории. Это невозможно. Но глупо отрицать тот факт, что историю делают люди. А люди – крайне хрупкие создания, нарушить душевное равновесие которых способна и легкая головная боль, и простуда. Что уж тут говорить о болезненных проявлениях, свойственных заболеваниям, которые связаны с урологией. Поэтому не случайно, что в развитых «цивилизованных» странах с такой тщательностью следят за состоянием здоровья президентов и министров: а вдруг действующий глава государства неспособен из-за болезни адекватно воспринимать ситуацию и ведет страну к катастрофе?! И наоборот, характерным признаком любой автократии является тайна за семью печатями в отношении здоровья «вождя» или «нацлидера». Примеры, приведенные в этой статье, хорошо иллюстрируют всю опасность такого подхода.

Хочется верить, что развитие медицины, в том числе и урологии, позволит человечеству максимально исключить влияния негативных факторов на состояние здоровья и, как следствие, на ясность ума людей, которым мы доверяем управление нашим обществом.

Подготовил **Роман Меркулов** 



# Добавляет ценность диагнозу



# ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

**О.Д. Шимкив**, к. мед. н., заведующая консультативной поликлиникой Киевской городской клинической больницы № 11

# Использование простатспецифического антигена в диагностике рака предстательной железы— дискутабельный вопрос?

Рак предстательной железы (РПЖ) в структуре онкозаболеваний мужского населения европейских стран сегодня выходит на первые позиции. К сожалению, заболеваемость, составляющая на сегодняшний день 214 случаев на 1 тыс. мужчин (среднеевропейский показатель), продолжает стремительно расти. Кроме того, РПЖ занимает второе место среди причин смерти от злокачественных новообразований у мужчин, а в США — первое место (среди мужчин старше 50 лет). Каждый год в мире диагностируется около 300 тыс. новых случаев РПЖ.

Общеизвестно, что РПЖ достаточно редко возникает у мужчин в возрасте до 40 лет. После 40 лет заболеваемость среди мужчин начинает расти, и эта тенденция сохраняется до 80 лет. Примечательно, что в Украине до 50% больных РПЖ на момент постановки диагноза уже имеют метастазы (в близлежащие лимфоузлы и отдаленные органы).

Высокая распространенность, затруднения диагностики (особенно на ранних стадиях), позднее выявление — вот перечень факторов, которые определяют актуальность проблемы РПЖ.

Ранняя диагностика РПЖ дает возможность провести эффективное лечение, что, в свою очередь, ведет к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациента.

ВАЖНО!!! Золотым стандартом диагностики РПЖ является следующий набор:

- 1) пальцевое ректальное исследование (ПРИ);
- 2) трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы (ТРУЗИ);
- 3) определение уровня простатспецифического антигена (Prostate-specific antigen PSA).

PSA является одним из самых исследованных и широко применяемых маркеров ранней диагностики РПЖ. Несмотря на поистине революционный переворот в вопросе ранней диагностики РПЖ с внедрением определения PSA в широкую клиническую практику, до сегодняшнего дня остается много нерешенных проблем и вопросов целесообразности PSAскрининга. Например, остается ли PSA важным маркером наличия РПЖ и прогностическим инструментом для обследования пациентов с впервые диагностированным раком простаты? Закончилась ли «эра PSA»? Существуют ли альтернативы для интерпретации результатов данного теста?

Основным аргументом против повсеместного использования PSA в скрининговых целях является широкое внедрение в клиническую практику ультразвукового исследования с трансректальным доступом, позволяющее диагностировать РПЖ даже на ранних стадиях заболевания. Однако каждый практикующий врач знает, насколько тяжело убедить пациента пройти, прямо скажем, не самое приятное обследование без наличия каких-либо симптомов РПЖ. А ведь этот вид рака может протекать бессимптомно месяцы, годы и даже десятилетия. О сложности привлечения соматически здоровых лиц к скрининговому обследованию говорит также тот факт, что в Германии, где разработана и неукоснительно претворяется в практику программа ранней диагностики РПЖ, только от 15 до 20% мужчин осознают необходимость онкологического контроля и регулярно проходят осмотры и тестирование.

**ВАЖНО!!!** В этом отношении PSA-скрининг — идеальное решение в рутинной практике, в том числе и общетерапевтической.

Очевидно, что из тройки золотого стандарта наиболее просто убедить любого пациента старше 50 лет пройти простой и недорогой лабораторный тест. Повышенные уровни PSA, особенно в эру общедоступности Интернета, являются, как правило, достаточным аргументом для того, чтобы пациент обратился к направившему его врачу повторно. Даже если врач (например, терапевт или семейный доктор) не способен интерпретировать полученные данные, то он имеет стопроцентный повод направить пациента к урологу для проведения ПРИ и/или ТРУЗИ. При этом сопротивление пациента, несомненно, встревоженного результатами PSA-скрининга, такому направлению будет, очевидно, не очень сильным.

Еще одним мощным аргументом «противников» скринингового определения PSA у пациентов старше 40-50 лет является высокий процент гипердиагностики, ведь общеизвестно, что этот маркер является простат-, но не канцерспецифическим. Таким образом, наличие РПЖ часто предполагается у лиц, не страдающих этим заболеванием. Такой точки зрения, в частности, придерживаются эксперты Американского колледжа профилактической медицины. Рабочая группа профилактической службы США (United States Preventive Services Task Force, USPSTF) своим решением от 2012 года не рекомендовала PSA-скрининг РПЖ для здоровых мужчин, отмечая, что контроль уровня PSA может

привести к «гипердиагностике» и «избыточному лечению». Против PSA-скринига PПЖ выступил и Ричард Аблин, открывший этот антиген. В колонке, опубликованной в «Нью-Йорк таймс» в 2008 году, он назвал использование PSA для диагностики РПЖ «неимоверно дорогостоящим бедствием публичного здравоохранения». Вместе с этим Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) рекомендует проводить скрининг РПЖ у лиц старше 50 лет (старше 40 лет — в группах риска), заключающийся в сочетании ПРИ и определения уровня PSA. Такая комбинация имеет более высокую чувствительность: 93% у этих методов в комбинации против 51% у ПРИ и 78% у теста на PSA.

Как видим, чувствительность PSA-скрининга остается более высокой, чем у ругинного ПРИ. При этом до настоящего времени не получено лостоверных данных, которые можно было бы использовать для определения оптимального порогового значения PSA с целью выявления не пальпируемого, но клинически значимого РПЖ. Олнако, несмотря на неолнозначность мнений и трактовок, **PSA может использоваться в качестве онкомаркера при** решении любой из четырех основных задач клинической лабораторной диагностики: скрининга, собственно диагностики, мониторинга и прогноза, однако его значение в каждом из этих случаев будет существенно отличаться, что необходимо правильно интерпретировать в каждом конкретном случае. Европейская урологическая ассоциация (European Association of Urology – EAU) в настоящее время придерживается мнения, что широкое использование массового PSA-скрининга нецелесообразно. Вместо этого EAU рекомендует использовать раннюю диагностику (внеплановое обследование) в сочетании с «информированием мужского населения». По мнению Ассоциации, нерешенными остаются 2 ключевых вопроса:

- в каком возрасте следует начинать раннюю диагностику;
- каким должен быть интервал между обследованиями для PSA и ПРИ.

Предлагается проводить исходное определение уровня PSA в возрасте 40 лет, на основе чего можно установить частоту обследований. Для мужчин с начальным уровнем PSA ≤1 нг/мл представляется достаточным 8-летний интервал между обследованиями. Мужчинам старше 75 лет с исходным уровнем PSA ≤3 нг/мл нет необходимости проходить дальнейшее тестирование, поскольку риск смерти от РПЖ у этой группы очень низкий. Существует множество коммерческих диагностических наборов для измерения уровня PSA, но единые международные стандарты относительно этого показателя не установлены. Уровень PSA является непрерывным параметром, то есть чем выше его значение, тем больше вероятность наличия РПЖ. Это означает, что нет общепринятого порогового или граничного значения этого показателя. EAU приводит такие соотношения наличия РПЖ и уровня PSA (табл.).

Если первичный скрининг PSA вызывает множество вопросов, то значение данного онкомаркера в мониторинге РПЖ — неоспоримо. Например, наблюдение за развитием заболевания у лиц с медленно прогрессирующим РПЖ при очень низком или низком риске рецидивирования заболевания. При содержании PSA менее 10 нг/мл пациенты, как правило, находятся на активном наблюдении (контроль PSA каждые 6 мес, ПРИ — ежегодно). Превышение этого уровня является критерием прогрессирования заболевания и требует принятия решения о биопсии и назначении соответствующего лечения.

Еще одним неоценимым достоинством PSA-тестирования является возможность мониторинга за эффективностью лечения РПЖ. Так, после радикальной простатэктомии содержание PSA в сыворотке крови должно упасть до неопределяемых коммерческими наборами величин. Если PSA по-прежнему

Таблица. Риск РПЖ при относительно низком уровне PSA

уровне год			
Уровень PSA, нг/мл	Риск РПЖ		
0-0,5	6,6%		
0,6-1	10,1%		
1,1-2	17,0%		
2,1-3	23,9%		
3,1-4	26,9%		

детектируется, это говорит о неудаче оперативного лечения. Если PSA не определяется, контроль его уровня у пациентов, имевших РПЖ без метастазов, проводится 1 раз в 6 мес в течение 5 лет, далее — ежегодно. При метастазирующем РПЖ анализ PSA проводится 1 раз в 3-6 мес пожизненно. Если в ходе мониторинга PSA вновь обнаруживается в двух последовательных анализах, это говорит о рецидиве заболевания.

В последнее десятилетие было предложено использовать некоторые модификации значения PSA в сыворотке, которые, якобы, могут повысить специфичность этого показателя для ранней диагностики РПЖ, а именно: плотность PSA, плотность PSA переходной зоны, возрастные нормы и молекулярные формы PSA. Тем не менее эти производные не представляют большой ценности в клинической практике и, следовательно, не включены ни в одни мировые/европейские рекомендации.

Еще одним спорными моментом является целесообразность определения фракций PSA (cPSA, proPSA, BPSA, iPSA). Несмотря на многочисленные предложения усложнить вычисления различных фракций PSA, вплоть до идентификации особенностей их мембранных структур, в практическом плане классическое определение уровня сывороточного PSA остается наиболее востребованным и простым.

Можно спорить о целесообразности скринингового определения PSA, находить десятки статей о невозможности полностью дифференцировать пациентов с опасным для жизни раком и больных без онкологических изменений, приводить аргументы в пользу фармакоэкономических потерь, однако практикующему врачу всегда важно помнить следующее:

- не существует такого количественного показателя PSA, который мог бы убедить мужчину в том, что у него нет РПЖ;
- PSA остается значимым прогностическим показателем вероятности наличия и стадии РПЖ;
- изменения уровня PSA в течение длительного периода времени контроля способствует выявлению пациентов с прогрессированием заболевания;
- PSA является наиболее важным прогностическим показателем исхода РПЖ после проведения первичной терапии.

Сегодня украинское здравоохранение пребывает на стадии реформирования. Экономисты, руководители, главные специалисты пытаются не только внедрить принципы доказательной медицины, но и сэкономить. В связи с этим хотелось бы напомнить, что экономия и фармакоэкономика — вещи разные. Рассматривая вопрос о целесообразности любых скрининговых исследований, важно помнить, что цена данного исследования может оцениваться только в разрезе предполагаемой пользы. А может ли быть польза выше, чем качественная онкопрофилактика, увеличение продолжительности жизни, ранняя диагностика угрожающих жизни заболеваний?

# Резюмируя вышесказанное, хотелось бы сделать следующие выводы:

- 1. До настоящего времени уровень PSA в повседневной клинической практике остается лучшим из имеющихся маркеров как для выявления, так и для прогнозирования РПЖ.
- 2. PSA не является гарантией 100% диагноза РПЖ. Но повышение уровней этого онкомаркера достаточное основание для проведения пациенту ПРИ, ТРУЗИ и даже биопсии с высоким уровнем комплайенса к проводимым исследованиям.
- 3. В Украине тест PSA показан всем мужчинам после 40 лет с отягощенным анамнезом (РПЖ у родственников), и особенно с характерными жалобами (частыми ночными походами в туалет). В нашей стране наблюдается катастрофическая ситуация с выявлением онкозаболеваний, следовательно, сегодня в Украине лучше передиагностировать рак простаты, чем его пропустить.
- 4. PSA-тест дает единственную возможность активно привлекать мужчин к целенаправленному обследованию уролога (в Украине, по факту, помимо урологов, проктологов и некоторых хирургов никто не проводит ПРИ), что в последующем дает возможность ранней диагностики РПЖ.

Лечение РПЖ, особенно запущенного, — дело дорогостоящее и проводится в Украине за счет пациента.

Цена PSA в ведущей украинской лаборатории составляет около 150 грн. И это намного дешевле, чем лечение в дальнейшем пропущенного рака.

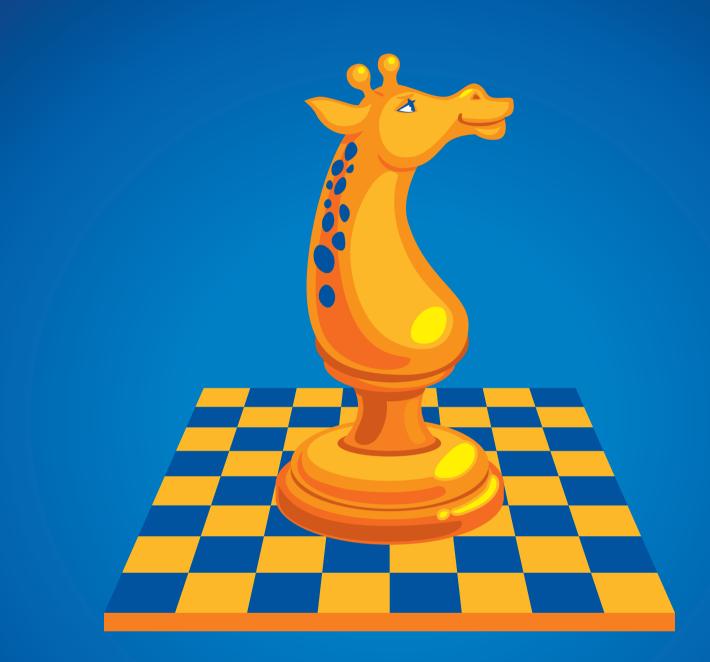


42



# АНАЛІЗ — НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ **ЗРОБИ ХІД РАЗОМ** 3 «CIHEBO»





# ПРОСТАТ-СПЕЦИФІЧНИЙ АНТИГЕН (ПСА)

ВИКЛЮЧІТЬ РАК ПРОСТАТИ У СВОГО ПАЦІЄНТА! ПРИЗНАЧТЕ ПСА!

Дослідження доступне у 186 центрах в Україні!



ексфоліативний висип; порушення з боку нігтів; висипання везикулярні; висипання еритематозні; висипання епитематозні; висипання пенералізовані, висипання мекулярні; висипання мекулярні висипання свербіж генералізований, еритема долонь; біль у скепетно—м'язовій системі; кровогеча сечовивідного тракту, меноратія; метроратія; вагінальна кровотеча; озноб порушення спизової оболонки; зменшення рівня тромбоцитів; збільшення рівня сечовини крові; подвищення рівня сечовини крові; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі; підвищення рівня аміпази крові; анфильної оберненої пейкоенцефалопатії, інтерстиційне захворювання легенів /пневмоніт. Перед призначення лікарського засобу слід ознайомитись із повною Інструкці-

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. J Clin Oncol. 2014;32 (14):1412–1418. 2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al; Ann Oncol. 2014;25 (suppl 3): iii49-iii56. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines. Updated March 2016. http://www.nccn.org. 5. lhcrpyxuja no медичному застосуванню препарату Вотрієнт. 6. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061–1068. 7. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287–1296. 8. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, N Engl J Med. 2014;370(18):1769–1770. 9. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. N Engl J Med. 2013;369(8):722–731.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г) тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

Вотрієнт™ пазопаніб

